(Aus dem anatomischen Institut in Rostock.)

Versuche

über die

Beziehung des Nervensystems zur Regeneration bei Amphibien.

Mit einer Tafel und 8 Figuren im Text.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

hohen medicinischen Fakultät der Landesuniversität Rostock

vorgelegt von

Richard Rubin
approb. Arzt aus Gehlsheim i. Meckl.

Leipzig
Wilhelm Engelmann
1903.

Sonderabdruck
aus dem Archiv für Entwickelungsmechanik. Bd. XVI. Heft 1. 1903.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
zu Rostock.

Referent: Herr Prof. Dr. Barfurth.

Lebenslauf.

Ich, Richard, Hermann, Friedrich, August Rubin, Sohn des Oberwärters Rubin zu Gehlsheim, wurde am 21. April 1878 zu Dömitz a. E. geboren. Nachdem meine Eltern im Jahre 1880 an die Irrenanstalt Sachsenberg bei Schwerin versetzt waren, besuchte ich von Ostern 1886 zuerst die Vorbereitungsschule zu Schwerin, darauf das Gymnasium daselbst bis zum Jahre 1896. Mit dem Zeugnis der Reife für Oberprima verliess ich infolge einer abermaligen Versetzung meines Vaters an die Irrenanstalt Gehlsheim das Schweriner Gymnasium und absolvierte nach einjährigem Besuch der Oberprima im Gymnasium zu Rostock Michaelis 1897 mein Abiturientenexamen. Ich studierte dann zuerst in Rostock und bestand nach 4 Semestern Johannis 1899 das Tentamen physicum, studierte dann 1 Semester in München und kehrte Ostern 1900 zur Beendigung meines medizinischen Studiums nach Rostock zurück.

Einleitung.

W. Roux (21) hat die sämmtlichen Funktionen des Organismus in Entwickelungsfunktionen und Erhaltungsfunktionen eingetheilt. Die Entwickelungsfunktionen äußern sich in einem hochgradigen Selbstdifferenzirungsvermögen der einzelnen Embryonalbezirke, indem aus den einzelnen Furchungskugeln sich selbständig ganz bestimmte Theile des Embryo auszubilden vermögen. Die Erhaltungsfunktionen dagegen, die erst in späteren Stadien der Entwickelung in die Erscheinung treten, charakterisiren sich im Gegensatz zu den Entwickelungsfunktionen durch ein enges Abhängigkeitsverhältnis der einzelnen Organe von einander, so dass funktionelle Wechselwirkungen möglich werden, durch welche die Erhaltung des Gebildeten gewährleistet wird.

Was nun die Bedeutung des Nervensystems bei diesen beiden Funktionsarten anbelangt, so ist bei den Erhaltungsfunktionen ein nervöser Einfluss durch die physiologische Forschung schon lange sichergestellt und allgemein zugegeben. Alle Funktionen des Organismus, die animalischen sowohl wie die vegetativen, sind an ein Vorhandensein des Nervensystems so fest gebunden, dass die Ausschaltung desselben ein sofortiges Erlöschen der Funktion zur Folge hat. Ohne Nervensystem ist keine Sinnesthätigkeit, keine Muskel-

kontraktion, keine Drüsenthätigkeit möglich. Außer dieser Funktion auslösenden Bedeutung besitzt das Nervensystem auch einen erhaltenden »trophischen« Einfluss auf die Gewebe des ausgebildeten Organismus. Ob derselbe nun an das Vorhandensein »trophischer« Nerven gebunden ist, oder ob — wie wohl die Mehrzahl der Physiologen jetzt annimmt — die funktionellen Reize die trophische Funktion mit übernehmen, ist noch immer Gegenstand der Kontroverse. Sicher ist, dass dieser trophische Einfluss besteht, denn die Ausschaltung des Nervensystems hat nicht nur Aufhören der Funktion des Muskels, der Drüse, des Sinnesorgans zur Folge, sondern die betreffenden Organe verfallen ausnahmslos der Atrophie und der Degeneration.

Kann somit über den Einfluss des Nervensystems bei den Erhaltungsfunktionen kein Zweifel mehr bestehen, so herrschen hinsichtlich der Bedeutung desselben bei den Entwickelungsfunktionen unter den Forschern noch weitgehende Differenzen. Gewisse Beobachtungen, die gelegentlich an Embryonen vom Menschen und von Säugethieren angestellt werden konnten, scheinen dafür zu sprechen, dass auch während der Entwickelungsperiode Wechselbeziehungen zwischen Nervensystem und anderen Organen bestehen.

So ist von Weigert (28, 29), Zander (32) und Hansemann (9) bei Embryonen mit Defektbildung des Gehirns, vor Allem bei Hemicephalie, rudimentäre Entwickelung, ja gänzliches Fehlen der Nebennieren beobachtet. Zander schließt aus diesen Befunden auf eine Entwickelungskorrelation zwischen Gehirn und Nebennieren derart, dass das Wachsthum der Nebennieren nur dann in normaler Weise vor sich gehen kann, wenn das Gehirn intakt ist.

Ferner wurde schon von Roux[1]) und neuerdings von Neumann auf drei Missbildungen hingewiesen, von denen zwei schon von Alessandrini[2]) vor Mitte des vorigen Jahrhunderts, die dritte von E. H. v. Weber (27) (1849) beschrieben wurden. Bei allen drei Embryonen — zwei Kälbern und einem Schweineembryo — fehlten größere Theile der Wirbelsäule mit den entsprechenden Abschnitten des Rückenmarks vollständig, so dass man annehmen muss, dass dieselben von vorn herein überhaupt nicht angelegt wurden. Es war

---

[1]) Gesammelte Abhandlungen. Bd. I. pag. 204. Bd. II. pag. 231.

[2]) Alessandrini, An quinam nervi conferant ad evolutionem et incrementum systematis muscularis. Annali die Storia naturale. 1829 und Novi commentari academicae scientiarum instituti Bononiensis. Tome III. 1839. (Citirt nach Weber.)

nun in Folge dieser Rückenmarksdefekte nicht nur die Entwickelung und Ausbildung der entsprechenden peripheren Nerven unterblieben, sondern es fehlten auch sämmtliche zum Versorgungsgebiet dieser Nerven gehörenden Muskeln. Schon WEBER schloss aus diesen Beobachtungen auf eine »Abhängigkeit der Entstehung der animalischen Muskeln von der der animalischen Nerven«[1]).

Eine ganz ähnliche Beobachtung machte BARKOW (2), wie ebenfalls NEUMANN mittheilt, an einem menschlichen Embryo. Es fehlten bei dieser Missbildung neben größeren Theilen des Gehirns und Rückenmarks mit den entsprechenden peripheren Nerven beide Nervi phrenici: in Folge dessen war die Bildung des Zwerchfells vollständig unterblieben.

Endlich wurden von TSCHERNYSCHEW (24) drei Missbildungen beschrieben, denen sämmtliche Extremitäten fehlten und bei denen zugleich eine Verminderung der grauen und weißen Substanz im Rückenmark vorhanden war.

Aus solchen Beobachtungen könnte man geneigt sein, mit GUSTAV TORNIER (25) den allgemeinen Schluss zu ziehen, dass Nervensystem und Endorgane nicht nur funktionell und nutritiv, sondern auch morphogenetisch zusammenhängen, wenn man nicht berücksichtigte, dass in den oben angeführten Fällen bei der theilweise sehr hochgradigen Defektbildung am Nervensystem mit Ausnahme gewisser Organe, wie der Nebennieren und der Muskulatur, die übrigen Theile des embryonalen Körpers vollkommen typisch entwickelt gefunden wurden. Gerade bei den WEBER-ALESSANDRINI'schen Missbildungen tritt dieses Verhältnis besonders deutlich hervor. Hier hatte von Anfang an im Bereich der hinteren Körperhälfte jeder nervöse Einfluss bei der Entwickelung gefehlt und doch waren außer den Muskeln alle anderen Organe in völlig typischer Weise ausgebildet. Haut, Knochen, Fettgewebe, Blut- und Lymphgefäße, ja selbst zu den fehlenden Muskeln gehörigen Sehnen waren in ganz normaler Lage-

---

[1]) Nachträglicher Zusatz: Hierzu bemerkt C. HERBST, dass es wahrscheinlich nicht die motorischen, sondern die sensiblen Wurzeln sind, welche den zur Differenzirung der Muskeln nothwendigen morphogenetischen Reiz ausüben, da in Fällen von Hydromyelie, bei denen das Rückenmark zerstört, die Spinalganglien aber mit den hinteren Wurzeln erhalten waren, ein Fehlen der entsprechenden Muskeln nicht beobachtet ist (10, pag. 49 ff.). Vgl. G. WOLFF, 31, pag. 316. Die hier erwähnte Arbeit von G. WOLFF (31) erschien erst nach Vollendung meines Manuskriptes. Da diese Untersuchung aber dasselbe Problem behandelt wie die meinige, so berücksichtige ich sie nachträglich in einigen Zusätzen.

beziehung vorhanden, und auch die mikroskopische Untersuchung dieser Gewebe konnte keine Abweichungen von der Norm aufweisen. — Ganz ähnlich war der Befund bei den von ZANDER, WEIGERT und HANSEMANN beschriebenen Missbildungen. Außer dem Fehlen der Nebennieren und des größten Theils des Darmes waren Störungen in der Entwickelung anderer Körpergegenden nicht vorhanden; Rumpf und Glieder waren gut ausgebildet, so dass man also für diese Theile eine sehr selbständige Entwickelung annehmen muss. Auch bei den so häufig zu beobachtenden Missbildungen des Nervensystems, wie bei Spina bifida, Anencephalie, Amyelie etc. sind Störungen in der Ausbildung der übrigen Organe des Embryo nie nachzuweisen. Es spricht dies für ein hochgradiges Selbstdifferenzirungsvermögen der embryonalen Organe im Sinne ROUX's.

Zu diesen doch immerhin nur seltenen Naturexperimenten hat nun die entwickelungsmechanische Forschung der letzten Jahre eine Reihe künstlich erzeugter Experimente hinzugefügt, deren Ergebnisse der Hypothese G. TORNIER's von einer Entwickelungskorrelation zwischen Centralnervensystem und Gesammtorganismus ebenfalls nicht günstig waren.

So konnte LOEB (15) bei jungen Amblystomalarven, denen er kurz vor der Metamorphose das Rückenmark dicht hinter dem Halsmark durchschnitt, beobachten, dass trotz der eingetretenen Lähmung des hinteren Körperendes die Metamorphose gleichzeitig und in gleicher Weise wie beim unverletzten Thier stattfand. Es hatte die Durchschneidung des Rückenmarks »in keinem einzigen Falle auch nur den geringsten Einfluss auf die Entwickelungsvorgänge ausgeübt« [1]).

Zu einem ganz entsprechenden Ergebnis führten die Versuche von SCHAPER (23). Durch künstlich angelegte Defekte am Kopfende junger, in der Entwickelung begriffener Larven von Rana esculenta gelang es SCHAPER, das ganze Gehirn mit dem größten Theil des Nachhirns unter Erhaltung der vegetativen Kopfabschnitte zu eliminiren

[1]) ROUX hat auf chemischem Wege künstliche Amyelie hervorzubringen gesucht, nachdem er beobachtet hatte, dass Behandlung geeigneter Entwickelungsstadien des Frosches mit schwacher wässeriger Lösung von Borsäure oder Borax außer der »Teleskopform« der Nase auch Framboisia minor und Abfall des Epithels im Bereiche der Medullarplatte bewirkt. Doch gelang es nicht, Embryonen ohne Centralnervensystem hervorzubringen, da Regeneration eintrat (nach bes. Mittheilung des Autors wohl weil basale Zellen erhalten blieben, von denen die Regeneration ausging [Verhandl. d. Ges. deutsch. Naturf. u. Ärzte zu Wien. 1893. Theil 2. Bd. II. pag. 364, und Ges. Abh. Bd. II. pag. 887]).

und somit gehirnlose, in einem Falle sogar in Folge sekundärer Degeneration des ganzen Rückenmarkes eine völlig »amyelitische« Larve herzustellen[1]). Trotz völligen Mangels des Centralnervensystems blieben die Larven nicht nur am Leben, sondern sämmtliche Organe, so weit sie nicht durch die Operation entfernt waren, entwickelten sich in vollkommen typischer Weise weiter. SCHAPER zieht daraus den Schluss, dass das Centralnervensystem während einer frühen Entwickelungsperiode keinerlei funktionellen Einfluss auf die vitalen Vorgänge im sich entwickelnden Organismus ausübt, dass es weder specifische centripetale Reize aufnimmt, noch irgend welche specifische Reize centrifugal aussendet, dass es also weder sensible, noch motorische, noch morphogenetische Funktion hat.

Es findet also nach SCHAPER die Entwickelung in früher Embryonalperiode nach dem Princip der Selbstdifferenzirung im Sinne ROUX's statt. Eine korrelative Entwickelung benachbarter Organe oder eine funktionelle Kontrolle der Gesammtentwickelung durch ein Centralorgan ist nicht nachweisbar[2]).

Ganz ähnliche Versuche wurden von RAFFAELE (23) angestellt. Auch er entfernte bei jungen Froschlarven den größten Theil des Kopfes mit den entsprechenden Abschnitten des Gehirns und sah ganz wie SCHAPER ungestörte Weiterentwickelung des übrigen Larvenkörpers.

Auch die bekannten Verwachsungsversuche BORN's (3) hatten ein ähnliches Resultat. BORN brachte abgeschnittene Theile junger Amphibienlarven verschiedener Species auf kunstvolle Weise zur Ver-

---

[1]) Hierzu bemerkt G. WOLFF, SCHAPER hätte aus dem Erhaltensein der spontanen und reflektorischen Beweglichkeit schließen müssen, dass die beobachtete pathologische Veränderung des Rückenmarks noch nicht hinreichend war, um die Funktionen desselben aufzuheben; auch waren die Spinalganglien normal.

[2]) Diesen Anschauungen, insbesondere der Deutung, die SCHAPER seinen Versuchen giebt, tritt G. WOLFF entgegen. Er hat ähnliche Versuche, wie SCHAPER, schon 1894 an Larven von Bombinator igneus gemacht, hat aber die Bewegungen der lustig schwimmenden Larven stets als vom Nervensystem abhängig angesehen. Er hat ferner nach dem Erscheinen von SCHAPER's Arbeit bei normalen und bei Larven, die in der SCHAPER'schen Weise operirt waren, durch einen Längsschnitt den ganzen dorsalen Körperstreifen, der das Rückenmark enthält, abgeschnitten. Der schmale dorsale Streif schwamm nun unter schlängelnden Bewegungen umher und war auch reflektorisch erregbar, während der viel voluminösere ventrale Theil, der doch eine viel größere Protoplasmamasse darstellte, augenblicklich jede Spur von Beweglichkeit verloren hatte.

wachsung. Dabei stellte sich heraus, dass die einzelnen Theile ganz wie bei der normalen Larve weiter wuchsen und dass »weder Mangel des Herzens noch des Gehirns bei den folgenden Wachsthums- und Differenzirungsvorgängen in irgend einer principiellen Weise sich geltend machten«. Born schließt daraus ebenfalls auf ein hochgradiges Selbstdifferenzirungsvermögen der einzelnen Embryonalbezirke.

Nach Berücksichtigung aller hier soeben angeführter Beobachtungen ließe sich demnach die Frage, in wie weit das Nervensystem bei der Entwickelung eine Rolle spielt, etwa folgendermaßen beantworten. Während die Experimente an Amphibienlarven noch verschieden gedeutet werden, lehren die vorliegenden Angaben von Alessandrini, Weber u. A., dass die Mehrzahl der Gewebe sich unabhängig vom Nervensystem entwickelt. Sicher bewiesen ist dieses für die Organe des äußeren Keimblattes, für die Haut und ihre Abkömmlinge, sowie für alle Bildungen des Mesenchyms, Bindegewebe, Knorpel, Knochen, Fettgewebe, Blut- und Lymphgefäße. In wie weit auch die Organe des Ento- und Mesoderms sich unabhängig vom Nervensystem entwickeln, ist noch nicht genügend bekannt. Wahrscheinlich gilt auch für diese Organe, wenn wir die im Einzelnen noch völlig unklaren Beziehungen zwischen Nebennieren- und Gehirnentwickelung ausnehmen, das Gesetz der Selbstdifferenzirung.

Dagegen gestatten die obigen Beobachtungen keinen definitiven Schluss auf die Entwickelung der Muskulatur. Stehen doch die einzelnen Angaben zum Theil in schroffem Widerspruch sich gegenüber. Während die Weber-Alessandrini'schen Beobachtungen mit aller Bestimmtheit auf eine bestehende Entwickelungskorrelation zwischen Nervensystem und Muskulatur hinweisen, nehmen andererseits die Schaper'schen Experimente und die zahlreichen Missbildungen, bei denen trotz hochgradiger Defektbildung des Nervensystems dennoch die Muskulatur stets normal entwickelt gefunden wird, einen solchen Einfluss entschieden in Abrede.

Es ist das Verdienst Neumann's (17), die hier bestehenden Widersprüche nicht nur klar hervorgehoben, sondern auch aufgeklärt zu haben. Bei der Bedeutung dieser Arbeit für die nachstehenden Untersuchungen muss ich kurz auf dieselbe eingehen.

Neumann leitet aus den sich widersprechenden Angaben über die Bedeutung des Nervensystems für die Muskelentwickelung den Schluss ab, dass die Funktion des Nervensystems während der Ontogenese eine verschiedene ist. Er theilt die Entwickelung der Muskulatur in zwei Stadien, in ein solches der ersten Anlage der

Muskelfasern und ein zweites des weiteren Wachsthums derselben, und stellt über die Beziehung des Nervensystems zu diesen zwei Entwickelungsstadien folgende Sätze auf:

Die erste Anlage der Muskeln erfolgt unter dem Einfluss der Nervencentra und ihrer Nervenfasern; es besteht in diesem Stadium aber keine Selbstdifferenzirung.

Nachdem aber die Muskeln entstanden, geschieht ihre Ernährung und ihr weiteres Wachsthum während der Embryonalperiode unabhängig vom Centralnervensystem.

Demnach erklären sich die Widersprüche der einzelnen Beobachtungen nach NEUMANN einfach daraus, dass dieselben zu einem Theil in das erste, zum anderen in das zweite Entwickelungsstadium der Muskulatur fallen. Bei den WEBER-ALESSANDRINI'schen Fällen war ein Nervensystem überhaupt an den betreffenden Körperabschnitten nicht angelegt, es fehlte also der nervöse Impuls zur Anlage der Muskulatur, wesswegen denn auch die Entwickelung derselben unterblieb. Bei den SCHAPER'schen Experimenten und den Embryonen mit Defektbildungen am Centralnervensystem, wie der Spina bifida, Anencephalie etc., war aber bereits die Muskulatur angelegt, als der nervöse Einfluss des Nervensystems verloren ging resp. künstlich ausgeschaltet wurde, die Folge war also, dass die Muskulatur sich völlig ohne nervöse Impulse in normaler Weise weiter entwickelte.

Nachdem wir so die Bedeutung des Nervensystems für die normale Entwickelung besprochen haben und zu dem Schlusse gelangten, dass im großen Ganzen die Entwickelung unabhängig vom Nervensystem, also durch Selbstdifferenzirung, vor sich geht, fragt es sich nun, wie sich das Nervensystem bei den Vorgängen der atypischen oder regulatorischen Entwickelung (ROUX), die nach Verletzungen eintritt, verhält. Ich komme damit auf das Thema der vorliegenden Arbeit.

Eine experimentelle Lösung dieser Frage hatte schon vor nunmehr 5 Jahren mein verehrter Lehrer, Herr Professor BARFURTH, in Angriff genommen. Über die Ergebnisse dieser Versuche sowie auch über die von mir im Anschluss daran angestellten Untersuchungen hat Herr Prof. BARFURTH auf der 15. Versammlung der Anatomischen Gesellschaft in Bonn (26.—29. Mai 1901) ausführliche Mittheilung gemacht und in dem diesbezüglichen Referat[1]) seine Experimente kurz folgendermaßen beschrieben:

[1]) Verhandlungen der Anatom. Gesellschaft auf der 15. Versamml. in Bonn vom 26.—29. Mai 1901. Jena 1901. pag. 197—201. Ergänzungsheft z. XIX. Bd. des Anat. Anzeigers. (1901.)

»Am 13. Februar 1897 exstirpirte ich einem albinotischen Axolotl mit einer Lochzange 2 cm kopfwärts von der Schwanzspitze ein kreisförmiges Stück des Achsentheils, welches Rückenmark, Wirbelsäule mit Chordarest und angrenzende Organe enthielt und amputirte außerdem die Schwanzspitze in Länge von 1 cm.

»Am 6. März war an dem Loch eine gelblich-weiße Masse regenerirt, die vom centralen Theil ausging. Das ganze periphere Schwanzstück hängt schlaff und hat keine Sensibilität. Am Schwanzende sitzt ein nekrotischer Pfropf; eine Regeneration am Schwanzende ist noch nicht bemerkbar.

»Am 26. März ist das Endstück mit dem centralen Theil noch nicht verwachsen, denn bei Bewegungen des Schwanzes hängt es schlaff zur Seite. Die Schwanzspitze ist aber in Regeneration begriffen.

»Am 16. Mai ist das Schwanzende peripher regenerirt, aber central auch mit dem übrigen Schwanz verwachsen.

»Entsprechende Operationen mit ähnlichem Erfolge stellte ich noch an drei anderen Axolotln an, von welchen zwei albinotisch, einer normal schwarz war.

»Wenn auch bei diesen Versuchen der Einwand gemacht werden kann, dass das abgetrennte periphere Rückenmarksstück lebendig blieb und so die Regeneration beeinflussen konnte, oder dass auch das Nervensystem centralwärts vom Operationsloch etwa durch Anastomosen — die hier nach Kühn's Untersuchungen vorauszusetzen sind — die Regeneration des Schwanzendes beherrschte, so ergab sich doch so viel mit Sicherheit aus diesen Versuchen, dass der Zusammenhang mit dem Rückenmark unterbrochen sein und peripher von der Unterbrechungsstelle doch Regeneration erfolgen kann.

»Am 17. Mai desselben Jahres setzte ich dann diese Versuche an Larven von Rana fusca fort, indem ich Rückenmark und Chorda dorsalis an zwei Stellen hinter einander mit einer glühenden Nadel durchtrennte und die Schwanzspitze abschnitt. Ich wollte durch die doppelte Verletzung den etwaigen Einfluss der Nervenanastomosen noch mehr einschränken. Auch hier erfolgte die Regeneration der Schwanzspitze trotz Kontinuitätstrennung des Rückenmarks, so dass auch diese Versuche mit größter Wahrscheinlichkeit die Unabhängigkeit der Regeneration vom Centralnervensystem beweisen.«

Im Frühling 1900 machte mir nun Herr Prof. Barfurth den Vorschlag, diese Versuche weiter fortzusetzen und die Bedeutung des Nervensystems für die Regeneration noch eingehender zu prüfen.

Ich stellte mir auf Vorschlag des Herrn Prof. Barfurth folgende zwei Fragen zur Beantwortung:

I. Ist es möglich, durch Fortnahme größerer Theile des Centralnervensystems bei ganz jungen Amphibienlarven die Regeneration zu beeinflussen?

II. Hat die Ausschaltung jedes nervösen Einflusses in ganz bestimmten Körpergebieten älterer, jenseits der ersten Entwickelungsperiode stehender Amphibien irgend einen Einfluss auf die Regeneration dieser Körpertheile?

Zur Lösung der ersten Frage gaben mir Born's (3) berühmt gewordene Defektversuche an jungen Amphibienlarven den geeigneten Weg an. Die Fortnahme großer Theile des Gehirns, etwa nach dem Vorgange Schaper's, und die gleichzeitige Amputation des Schwanzes ließen, vorausgesetzt, dass die jungen Larven diesen doppelten operativen Eingriff vertrugen, eine schnelle Lösung dieser ersten Frage erhoffen.

Für die zweite Versuchsreihe gab die Durchschneidung peripherer Nerven, die bei etwas älteren Amphibien ohne Schwierigkeiten gelingt, eine Möglichkeit, einzelne Körpergebiete von jeglicher Verbindung mit dem Nervensystem — Gehirn, Rückenmark, Spinalganglien etc. — auszuschließen. Die Verletzung solcher dem nervösen Einfluss entzogener Körpertheile musste über das Verhalten der Regeneration derselben den gewünschten Aufschluss geben.

Ich beginne mit der Beschreibung der Regenerationsversuche an den jungen Amphibienlarven.

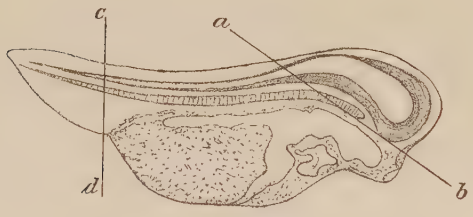
A. Regenerationsversuche an Rana fusca.

a. Material und Methodik.

Wenn ich für meine Experimente nicht die von Born so sehr gepriesenen Larven von Rana esculenta, sondern die weit kleineren und viel empfindlicheren Larven des braunen Wasserfrosches verwandte, so ist dies mehr Zufall als Absicht. Da die Larven von Rana fusca bedeutend früher zu erscheinen pflegen wie die von Rana esculenta, so begann ich meine Versuche mit den ersteren mehr in der Absicht, die Methodik der Operation an ihnen einzuüben als in der Hoffnung, brauchbare Resultate zu erzielen. Trotzdem ist es mir

auch mit diesen Objekten gelungen, brauchbare Resultate zu erhalten. Es war dies um so erfreulicher, als ich später die Laichzeit von Rana esculenta verpasste und eine zweite Versuchsreihe, die ich an Larven von Triton taeniatus, der etwa zur selben Zeit wie der braune Wasserfrosch zu laichen pflegt, anstellte, in Folge der großen Empfindlichkeit dieser Larven, wie sie auch von Stilling und Pfitzner hervorgehoben wird, völlig resultatlos verlief. Ich habe darauf im Frühling 1901 die Experimente an Rana fusca noch einmal wiederholt und dieses Mal, wohl in Folge der inzwischen verfeinerten Operationsmethodik, so überraschend gute Resultate erhalten, dass ich von einer weiteren Prüfung dieser Frage an den Larven von Rana esculenta abstehen zu können glaubte, besonders da jetzt die Versuche am Axolotl meine ganze Zeit in Anspruch nahmen.

Fig. I.



Schematischer Sagittalschnitt durch eine Larve von Rana fusca zur Zeit der Operation. *ab* Amputationslinie des Kopfes, *cd* Amputationslinie des Schwanzes.

In der Ausführung der Experimente folgte ich mit geringen Abweichungen der von Schaper (23) bei seinen Studien über den Einfluss des Centralnervensystems auf die normale Entwickelung geübten Methodik. Die Operationen wurden in einem möglichst frühen Entwickelungsstadium vorgenommen, zu der Zeit, wo die Rückenrinne sich soeben geschlossen hat, der Kopf gegen den Rumpf deutlich abgesetzt ist, die Augenanlage und die Kiemen soeben sichtbar werden und der Schwanz, mit einem schmalen Flossensaum versehen, bereits wohl entwickelt ist. Zu dieser Zeit sind, wie die obenstehende Fig. I eines idealen Durchschnittes durch den Larvenkörper zeigt, im Inneren der jungen Larve die wichtigsten Organe bereits differenzirt und scharf von einander getrennt. Das Gehirn nimmt als ein weites Bläschen die ganze vordere obere Kopfpartie ein und setzt sich nach hinten allmählich in das Rückenmarksrohr fort. An der Grenze zwischen Gehirn und Rückenmark ist die dorsale Wand des Nervenrohres stark verdünnt und etwas vorgebuchtet, es ist die Anlage des IV. Ventrikels, der Rautengrube. Chorda dorsalis, Darm und Herz sind schon weit in der Ausbildung vorgeschritten.

Während dieses Entwickelungsstadiums waren die Larven etwa 4—5 mm lang, zum großen Theil schon selbständig aus der verflüssigten Gallerthülle herausgeschlüpft oder nur noch so locker mit dieser umgeben, dass sie ohne Mühe und ohne Verletzung mit einer Schere von derselben zu befreien waren.

Die Operation hatte nun zur Aufgabe, möglichst große Theile des Gehirns unter gleichzeitiger Schonung der lebenswichtigen Organe zu entfernen. Dieser Forderung genügte am besten der von SCHAPER angegebene Schnitt (Fig. I *a b*). Auf diese Weise wurden das ganze Gehirn und die anliegenden Sinnesorgane, Augen, Geruchsanlage und beide Otocysten in toto entfernt, dagegen die Kiemen und die vorn gelegenen Saugnäpfe mit der Mundöffnung sowie das Herz geschont. Eine zufällige Verletzung des Kopfdarmes hatte durchaus nicht in allen Fällen den Tod des Thieres zur Folge, sondern eine große Anzahl Larven ertrug selbst diese tief eingreifende Operation, bei welcher dann meistens auch die Saugnäpfe mit entfernt wurden, ganz gut.

Zur Operation wurden nun zur Zeit immer mehrere Hundert aus der Gallerthülle isolirter Froschlarven in ein mit Wasser oder physiologischer (0,6 %) Kochsalzlösung gefülltes Glas gesammelt und aus diesem mittels eines Saugröhrchens einzeln auf eine mit weißem Papier belegte Glasplatte gebracht. Darauf wurde mit einem dünnen, feinen Messerchen durch eine einzige Bewegung das fronto-dorsale Kopfsegment in der angegebenen Linie vom Larvenkörper abgetragen. — Diese Operation gelang zwar in Folge der Kleinheit und Schlüpfrigkeit der Larven nicht in allen Fällen nach Wunsch, aber ich erhielt doch jedes Mal eine große Zahl brauchbarer Objekte. Ein zweiter Schnitt entfernte die Schwanzspitze, deren Regeneration geprüft werden sollte.

Nach vollendeter Wundheilung und damit einhergehender Narbenkontraktur boten die Thiere ein außerordentlich verschiedenes Aussehen dar.

Nach der »idealen Methodik«, wie sie BORN für solche Defektversuche fordert, wäre es nöthig gewesen, jede einzelne Larve zu isoliren, das von ihr abgetragene Kopfstück zu konserviren und einer genauen mikroskopischen Untersuchung zu unterziehen. Indessen ist, wie BORN auch selber zugeben muss, diese Methodik in Anbetracht der großen Anzahl der zu operirenden Larven praktisch nicht mit der gebührenden Strenge durchführbar. Auch darf man wohl annehmen, dass in den 8 bis 14 Tagen, welche den Thieren zur Regeneration

ihrer Schwanzspitze nur gelassen werden durften, die Regeneration des Gehirns keine bedeutende sein würde. SCHAPER und BORN wenigstens konnten bei ihren Versuchen keine irgendwie bemerkenswerthe Regeneration am Kopfende der Larven nachweisen, so dass man also hoffen durfte, bei Abbruch der Versuche wesentlich dieselben anatomischen Verhältnisse an den Organen des Kopfes vorzufinden, wie sie unmittelbar nach der Operation vorhanden waren.

Gleich nach der Operation lagen die Thiere meist regungslos am Boden des Glases, aber bereits nach sehr kurzer Zeit, spätestens nach Verlauf eines halben Tages, stellte sich die reflektorische Erregbarkeit wieder her. Bei Berührung mit einer feinen Nadel schwammen die Larven, so weit ihnen dies mit dem kurzen Stummel des Schwanzes noch möglich war, davon oder machten wenigstens deutliche zuckende Bewegungen. Spontane Bewegungen konnte ich in den ersten Tagen nach der Operation nicht in dem Umfange wahrnehmen, wie es von SCHAPER beschrieben ist; vielleicht erklärt es sich daraus, dass meinen Larven durch den Verlust des Schwanzes, als des einzigen Bewegungsorgans, die Bewegungsmöglichkeit bedeutend erschwert war. Später, als die Schwänze länger gewachsen waren, habe ich dann ebenfalls spontane Bewegungen wahrnehmen können, die ganz so, wie SCHAPER es beschreibt, bei einzelnen Larven ataktisch, bei anderen als Zwangsbewegungen abliefen, je nachdem durch die Operation die Symmetrie der beiden Körperhälften mehr oder weniger gestört war.

Die Heilung und Überhäutung der Wunden vollzog sich, wie man makroskopisch erkennen konnte und wie auch die mikroskopische Untersuchung in den ersten Tagen nach der Operation fixirter Larven zeigte, sehr schnell, so dass am dritten oder vierten Tage die große Kopfwunde meist völlig verschlossen und mit Epidermis überzogen war. Trotzdem war die Sterblichkeit der Larven in den ersten Tagen nach der Operation eine außerordentlich große; die Mehrzahl der Larven starb am zweiten bis vierten Tage, so dass von der großen Anzahl der operirten Thiere nur ein kleiner Bruchtheil den fünften bis sechsten Tag überlebte.

Diejenigen Larven, welche den fünften Tag glücklich überstanden hatten, konnte ich dann fast durchweg am Leben erhalten bis zu dem Moment, wo die Dottersubstanz aufgezehrt war und das Thier gezwungen war, sich durch Nahrungsaufnahme von außen zu ernähren. Dieser Moment trat meistens am 12. bis 13. Tage nach der Operation ein und da es mir nicht darauf ankam, die Larven

weiter zu züchten, so wurden sie nun in der Fixirflüssigkeit abgetödtet.

Zugleich mit den operirten Larven wurden nun zum Zweck genauer Vergleichung normale Larven von gleichem Alter, gleicher Größe und gleichem Entwickelungsgrad, denen nur die Schwanzspitze amputirt wurde, weiter gezüchtet. Diese Vergleichslarven wurden natürlich unter ganz genau denselben Bedingungen wie die operirten Larven aufgezogen.

Die Versuchsthiere wurden in sorgfältigster Weise gepflegt. Die Gefäße mit den Larven wurden an einem möglichst gleichmäßig temperirten (ca. 16° C.), den direkten Sonnenstrahlen nicht zugänglichen Orte aufgestellt. Falls Verklebungen zwischen den Wundflächen der einzelnen Larven stattfanden, wurden dieselben behutsam gelöst, und sobald Larven im Glase abgestorben waren oder zum Absterben neigten, wurden sie aus dem Gefäße entfernt.

Um nun den Verlauf der Regeneration der Schwänze in seinen einzelnen Stadien genauer verfolgen zu können, wurden von Tag zu Tag eine Anzahl der operirten Larven mit den Vergleichslarven in 2%ige Formalinlösung oder in dem ZENKER'schen Gemisch fixirt und zur mikroskopischen Untersuchung verarbeitet.

b. Die Versuche und ihr Ergebnis.

Die Untersuchung der Larven hatte nun folgende Punkte zu berücksichtigen:

I. Welche Theile des Gehirns sind durch die Operation entfernt?
II. Sind irgend welche Regenerationserscheinungen am Kopf der Larven vorhanden?
III. Sind die Schwänze regenerirt? Und wie verhalten sich diese regenerirten Schwanzspitzen zu denen der normalen Vergleichslarven?

Betrachten wir zuerst das Verhalten des Kopftheils der operirten Larven, so können wir uns leicht durch Vergleich umstehender Figuren überzeugen, dass bei der operirten Larve Fig. II, welche zusammen mit der Vergleichslarve Fig. III 10 Tage nach der Operation fixirt wurde, der größte Theil des Kopfes entfernt wurde. Während bei der Vergleichslarve der Kopf kräftig entwickelt ist und mit den großen, seitlich stark hervorspringenden Augen im Verhältnis zu den übrigen Theilen des Larvenkörpers durch seine unverhältnismäßige Größe auffällt, ist bei der operirten Larve Fig. II mit Ausnahme der

ganz nach vorn verlagerten, kräftig entwickelten Saugnäpfe (*s*) und der zwischen ihnen liegenden Mundöffnung nichts vom Kopfe übrig geblieben. Bei der Vergleichslarve geht ferner der massige Kopf ohne Absatz in den eigentlichen Körper des Thieres über, bei der operirten Larve dagegen sind die dem Kopf entsprechenden vorderen Partien durch eine scharfe, ringsherum verlaufende Furche, die durch das Heraufrücken der Saugnäpfe in Folge der Narbenkontraktion entstanden ist, scharf vom Rumpfe getrennt. Der Rumpf selber ist bei der Vergleichslarve kräftiger entwickelt wie bei der operirten Larve, und die Kiemen, die bei letzterer noch wohl erhalten aus der Kopffurche herausragen, sind bei der Vergleichslarve bereits verschwunden und in die Kiemenhöhle hineingezogen. Wir können demnach schon aus der äußeren Betrachtung der Larven den Schluss

Fig. II.

Operirte Larve von Rana fusca am 10. Tage nach der Operation fixirt.

Fig. III.

Vergleichslarve von Rana fusca am 10. Tage nach Amputation des Schwanzes fixirt.

ziehen, dass durch die Operation die ganze vordere obere Kopfwölbung mit dem Gehirn im Inneren, ferner die angrenzenden Sinnesorgane, Augen, Geruchsorgan und auch wohl beide Otocysten entfernt wurden.

Die mikroskopische Untersuchung der in Querschnittsserien zerlegten Kopftheile der Larven bestätigte den aus der makroskopischen Betrachtung gezogenen Schluss. Auf Taf. I Fig. 1 und 2 sind zwei etwa korrespondirende Schnitte zweier Larvenköpfe durch Photographie dargestellt und zwar gehört Fig. 1 der operirten Larve, Fig. 2 der Vergleichslarve an. Der Schnitt liegt bei beiden etwa im Bereich der Vorniere und des hintersten Abschnittes des IV. Ventrikels. Wir sehen an beiden Schnitten die durch ihre großen blasigen Zellen leicht erkenntliche Chorda von annähernd gleichem Kaliber, zu beiden Seiten derselben die Rückenmuskulatur und seitlich von dieser die quergetroffenen Vornierenkanälchen. Unterhalb der Chorda sind auf beiden Figuren zwei dunkel gefärbte Urnierenglomeruli getroffen, zwischen diesen die beiden Rohre der noch paarigen Aorta. Ventral-

wärts von diesen Theilen liegen der Ösophagus, begleitet von den beiden Lungensäckchen, und die sehr voluminösen Bauchorgane, Magen, Darm — letzterer bei der operirten Larve noch sehr dotterhaltig — und die Leber. Während so ventralwärts von der Chorda alle Organe bei beiden Larven völlig normal entwickelt sind, so macht sich bei einem Vergleich des oberhalb der Chorda gelegenen Centralnervensystems ein erheblicher Unterschied bemerkbar. Während nämlich bei der Vergleichslarve das Gehirn außerordentlich kräftig entwickelt ist und mit seiner scharf zu trennenden grauen und weißen Substanz sofort in die Augen fällt, ist auf dem entsprechenden Schnitt durch die operirte Larve nicht das Geringste von einem Centralnervensystem wahrzunehmen. Es findet sich hier oberhalb der Chorda nur lockeres Bindegewebe, welches nach außen durch eine völlig normale Epidermis abgegrenzt ist. Auch auf den folgenden, noch mehr caudalwärts gelegenen Schnitten fehlt das Centralnervensystem gänzlich, erst in dem fünften Schnitt treten die ersten Spuren desselben in Gestalt unregelmäßiger, ungeordneter, dunkel gefärbter Zellen auf, und endlich im sechsten Schnitt tritt das Rückenmark sogleich in einem dem Vergleichsobjekt durchaus entsprechenden Kaliber auf.

Regeneration war bei Durchmusterung einer großen Zahl von Serienschnitten außer der Überhäutung der Schnittfläche an dem Kopftheil der operirten Larven, besonders am Centralnervensystem, nicht nachzuweisen und auch der plötzliche Beginn eines weitkalibrigen Nervenrohres spricht dafür, dass in den acht bis elf Tagen der Versuchsdauer Regeneration von irgend welcher Bedeutung am nervösen Centralorgan nicht aufgetreten war.

Eine Durchmusterung der weiter kopfwärts gelegenen Schnitte ergab, dass auch die Anfangstheile der Chorda dorsalis, sowie die Augen und die Anlage des Geruchsorgans, zum Theil auch die Ohrbläschen, durch die Operation entfernt waren und eine Regeneration dieser Organe an keiner Stelle eingetreten war.

Wir hatten somit während der acht bis elf Tage, die zwischen der Operation und der Fixirung lagen, völlig gehirnlose Larven.

Wenden wir uns jetzt der Untersuchung der Larvenschwänze zu und versuchen durch Vergleich festzustellen, ob dieser Mangel des Gehirns von irgend einem Einfluss auf die Regeneration der Schwänze gewesen ist.

Eine ganz exakte Bestimmung des Umfanges der Regeneration

ist, wie bekannt, in so frühen Entwickelungsstadien außerordentlich schwierig, da die Amputationsstelle, die bei älteren Thieren lange erkennbar bleibt, in dieser frühen Entwickelungsperiode sehr schnell zu verschwinden pflegt. Immerhin kann man mit einiger Genauigkeit das regenerirte Gewebe von dem persistirenden an der ganz konstanten Differenz in dem Pigmentgehalt der beiden mikroskopisch im Übrigen völlig gleichen Gewebsarten unterscheiden.

Es stellte sich nun heraus, dass sowohl die operirten enthirnten Larven wie die normalen Vergleichslarven ihre Schwänze regenerirt hatten, und zwar bestand in dem Umfang und in der Geschwindigkeit der Regeneration zwischen beiden nicht der geringste Unterschied. Im Verlaufe von acht bis zehn Tagen war bei allen Schwänzen ein ca. 2—3 mm langes Stück regenerirt, zugleich aber auch ein etwa doppelt so langes Stück centralwärts durch normales Wachsthum entstanden, so dass die Schwänze zu dieser Zeit nur um Weniges noch kürzer waren, wie die derjenigen Larven, die überhaupt nicht verletzt waren. Auch in der Art der Regeneration bestand keine Verschiedenheit zwischen operirten Larven und Vergleichslarven. Wie die mikroskopische Untersuchung ergab, regenerirten bei allen Thieren die einzelnen Organe, Chorda, Rückenmark, Blutgefäße und Muskulatur, in völlig gleicher und typischer Weise.

Auf die feineren Vorgänge bei der Regeneration will ich nicht näher eingehen, da Abweichungen von den Beobachtungen, wie sie von Barfurth (1), Fraisse (7) und Anderen über die Regeneration der Gewebe bei Amphibien beschrieben sind, nicht vorhanden waren.

Ich will mich damit begnügen, an der Hand einer Abbildung kurz das oben Gesagte zu illustriren. In Fig. 3 habe ich einen Sagittalschnitt des Schwanzes einer enthirnten Larve dargestellt, die zehn Tage nach der Operation fixirt wurde. Eine Grenze zwischen Regenerat und Muttergewebe ist hier an keiner Stelle sichtbar, doch hatte die makroskopische Beobachtung ergeben, dass das letzte Drittel des Schwanzes durch Regeneration entstanden war. Ich habe zur leichteren Orientirung die gedachte Amputationslinie durch zwei Kreuze angegeben. In dem peripher von dieser Linie gelegenen Regenerat sind Rückenmark und Chorda dorsalis in typischer Lage vorhanden. Bei stärkerer Vergrößerung und auf anderen Schnitten kann man deutlich erkennen, dass auch die Muskulatur weit in das Regenerationsgebiet hineinreicht und dass auch Blutgefäße bis zur Schwanzspitze in Regeneration begriffen sind.

Es hatte also die vollständige Entfernung des Gehirns in keinem einzigen Falle einen hemmenden Einfluss auf die Regeneration des Schwanzes.

Ich bin mir nun wohl bewusst, dass die hier gemachten Beobachtungen einen allgemeinen Schluss auf die Frage, ob während der Entwickelungsperiode das Centralnervensystem bei der Regeneration eine Rolle spielt, nicht zulassen. Denn bei den von mir operirten Larven war ja nur ein Theil, wenn auch vielleicht der bedeutendste, des Centralnervensystems entfernt, während das ganze Rückenmark in continuo erhalten war. Indessen glaube ich, wenn wir diese Befunde mit den Eingangs erwähnten Barfurth'schen Ergebnissen und den schon von Vulpian (26) gemachten, später von Born bestätigten Beobachtungen, dass sogar abgeschnittene Schwanztheile für sich regenerationsfähig sind, zusammenhalten, hieraus den allgemeinen Schluss ziehen zu dürfen, dass in einer gewissen frühen Entwickelungsperiode das Gehirn und wahrscheinlich das ganze Centralnervensystem keinerlei Einfluss auf die Vorgänge der Regeneration im übrigen Larvenkörper ausübt.

Die von mir angestellten Experimente und ihr soeben angeführtes Ergebnis bestätigen und ergänzen zugleich die von Schaper gemachten Beobachtungen, so dass es nunmehr für beide Arten der Entwickelung, sowohl für die typische normale als auch für die atypische anormale, als welche wir mit Roux die Regeneration ansehen, bewiesen ist, dass das Centralnervensystem während einer frühen Entwickelungsperiode keinerlei funktionellen Einfluss auf die vitalen Vorgänge im sich entwickelnden Organismus ausübt. Damit ist das von Roux vertretene Princip der Selbstdifferenzirung der embryonalen Organe um eine weitere Stütze bereichert, indem uns diese Experimente zeigen, dass wenigstens in den ersten Entwickelungsstadien die einzelnen Keimbezirke des Embryo sich unabhängig von einander lediglich durch die ihnen innewohnenden Kräfte differenziren, also keinerlei korrelative Beziehungen zwischen Centralnervensystem und Endorganen bestehen.

B. Regenerationsversuche an Siredon pisciformis.

Hatten die Versuche an den jungen Froschlarven gelehrt, dass n ganz frühen Stadien der Entwickelung die Fortnahme großer Theile des Centralnervensystems ohne Einfluss auf die Regeneration

blieb, so sollten die folgenden Experimente feststellen, ob und wie weit ein solcher Einfluss bei erwachsenen Thieren, bei denen während des Lebens eine enge Beziehung zwischen Nervensystem und Endorganen besteht, nachweisbar ist. Da bei älteren Amphibien, wie bei allen höheren Thieren, die Versorgung der einzelnen Körpergebiete mit nervösen Impulsen lediglich mit Hilfe des peripheren Nervensystems erfolgt, so war hier die Möglichkeit gegeben, durch Zerstörung dieser Verbindungsbahnen einzelne Körperbezirke zum Zweck des Regenerationsstudiums vollständig von jedem nervösen Einfluss von Seiten des Centralnervensystems und der Spinalganglien auszuschalten.

a. Material und Methodik.

Als Material für diese Versuche verwandte ich ausschließlich die Larven von Siredon pisciformis (Axolotl), und zwar theils junge, etwa 8 bis 10 cm lange, theils alte völlig ausgewachsene Exemplare. Die Axolotl besitzen für diese Versuche gegenüber anderen Amphibien manche Vorzüge, da ihre Regenerationsfähigkeit sehr groß ist und ihr verhältnismäßig großer Körper eine bequemere Operation gestattet.

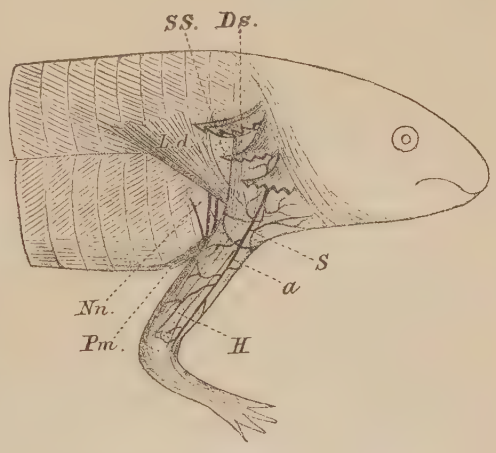
Die Anordnung der Experimente war kurz folgende: Sämmtliche Regenerationsversuche wurden an den vorderen Extremitäten ausgeführt, weil hier die Durchschneidung der Nerven in Folge der weiter unten zu entwickelnden anatomischen Lage derselben viel leichter und gewissenhafter möglich war, wie bei den hinteren Extremitäten. Ferner wurde durchweg die linke vordere Extremität durch die Nervendurchschneidung gelähmt, weil dieselbe fast bei allen Thieren etwas schwächer ist wie die rechte und, falls überhaupt Unterschiede in dem Regenerationsvermögen der beiden Seiten vorhanden waren, man wohl annehmen durfte, dass dasselbe auf der linken Seite geringer sein möchte. Dadurch wurde, falls auch auf dieser Seite trotz Nervendurchschneidung Regeneration auftrat, der Beweis um so zwingender. Zum Vergleich wurde dem operirten Thier stets zu gleicher Zeit auch die rechte vordere Gliedmaße in ganz gleicher Höhe amputirt.

Was nun die Methodik der Operation anbetrifft, so ergab sich dieselbe ganz aus der anatomischen Lage der zu resecirenden Nerven, die ich kurz beschreiben will.

Die Innervation der oberen Extremität geschieht durch die Äste des Plexus brachialis, der nach Wiedersheim (30) aus den vorderen Ästen des III., IV. und V. Spinalnerven gebildet wird. Aus diesem

Plexus brachialis, dessen Hauptmase aus dem sehr starken IV. Spinalnerven stammt, entstehen vier Nervenstämme, von denen der eine nach kurzem Verlauf sich sofort in seine Endäste auflöst und die Muskulatur des Schultergürtels versorgt. Die übrigen drei Nerven versorgen die freie obere Extremität; sie treten an der seitlichen Thoraxwand durch die vorderen Metameren der Stammmuskulatur hindurch in die Achselhöhle ein und zwar stets, wie nebenstehende schematische Figur zeigt, in der Anordnung, dass die zwei stärksten Nerven eng neben einander liegend und häufig noch durch eine Nervenbrücke mit einander verbunden ganz in der Tiefe, also am meisten kopfwärts, die Achselhöhle durchziehen, während der dritte, meist sehr feine Nervenstamm, von diesen ersteren getrennt, mehr caudalwärts aus dem Thorax austritt und erst in der Mitte der Achselhöhle in spitzem Winkel sich an die beiden anderen Äste anlegt. In der Gegend des oberen Humerusendes begeben sich zwei dieser Nerven auf die dorsale Seite der vorderen Extremität; der eine derselben geht in den Triceps, den er versorgt, der andere verläuft im Sulcus bicipitalis externus abwärts zum Vorderarm, woselbst er sämmtliche Streckmuskeln innervirt. Der dritte und stärkste der drei Armnerven theilt sich in der Höhe des Humeruskopfes in zwei Stämme, die im Sulcus bicipitalis internus nach abwärts verlaufen und sämmtliche Beuger der freien Extremität versorgen. Diese drei Nerven enthalten auch alle sensiblen und vasomotorischen Fasern für sämmtliche Theile der Extremität.

Fig. IV.



Schematische Darstellung des Nervenverlaufs in der Achselhöhle.

a Hauptarterie der vorderen Extremität, *Ds* M. dorsalis scapulae, *L.d* M. latissimus dorsi, *SS* Suprascapula, *Nn* Plexus brachialis, *S* Scapula, *H* Humerus, *Pm* M. pectoralis major.

Die topographischen Verhältnisse in der Achselhöhle, woselbst die eng bei einander liegenden Nerven resecirt wurden, sind folgende. Die Achselhöhle ist, wie die Fig. IV darstellt, eine seichte

Grube, die dorsalwärts vom M. latissimus dorsi, ventralwärts vom M. pectoralis major begrenzt wird. Unter dem M. latissimus dorsi und dem kopfwärts an diesen sich anschließenden M. dorsalis scapulae liegt ein sehr flacher Knorpel, Suprascapula genannt, der die hintere Wand der Achselhöhle bildet. Unter diesem Knorpel und nahe dem hinteren Rand desselben, verlaufen die Nerven zum Arm abwärts. Da der Knorpel mit seiner hinteren scharfen Kante beim Lebenden deutlich durchfühlbar ist, so konnte man sich bei der Operation jederzeit leicht über die Lage der Nerven orientiren.

Die Gefäße der oberen Extremität verlaufen, was die Operation wesentlich erleichterte, nur zum Theil mit den Nerven gemeinsam durch die Achselhöhle. Der Hauptstamm der Armarterie zieht, wie die Figur zeigt, an der Außenseite der Gliedmaße im Sulcus bicipitalis ext. nach abwärts; in der Achselhöhle findet sich nur ein schwaches Gefäß, das entweder zwischen den beiden Hauptnerven oder quer über diese hinwegzieht. Es konnte bei der Operation meistens geschont werden.

Die Operationen wurden nun in folgender Weise ausgeführt:

Das zur Operation bestimmte Thier wurde in einer 5 %igen Ätherlösung narkotisirt. Nach einem sehr starken Excitationsstadium trat im Verlauf von etwa drei bis fünf Minuten tiefe Narkose ein, die im Durchschnitt fünf Minuten anhielt, durch erneutes Befeuchten der Kiemen mit etwas stärkerer Ätherlösung aber beliebig verlängert werden konnte. Das so betäubte Thier wurde in ein feuchtes Tuch derartig eingeschlagen, dass nur das Operationsgebiet und der entsprechende linke Arm frei blieben und dann in rechter Seitenlagerung auf eine Glasplatte gelegt. Von einem gegenübersitzenden Assistenten wurde die linke frei gebliebene Extremität leicht mit einem feuchten Wattebausch gefasst und vom Rumpfe in horizontaler Richtung abgezogen. Nun wurde, nachdem sämmtliche Instrumente in 95 %igen Alkohol gründlich desinficirt waren, ein Hautschnitt angelegt, der die Achselhöhle in ihrer ganzen Ausdehnung leicht zu übersehen gestattete. Durch stumpfe Präparation mit zwei feinen Pinzetten gelang es dann meistens sehr leicht, die an ihrem blendend weißen Glanz sofort zu erkennenden Nerven von dem sie umgebenden Bindegewebe zu isoliren und das denselben anliegende oder sie überkreuzende Blutgefäß schonend bei Seite zu schieben. Nun wurden die drei Nerven einzeln an der Durchtrittsstelle durch die Rückenmuskulatur, also möglichst centralwärts, durchtrennt, sodann im Zusammenhang bis auf den Oberarm von der Unterlage stumpf abpräparirt

und so tief wie möglich am Oberarm abgeschnitten. Auf diese Weise konnte je nach der Größe der Thiere ein etwa 5 bis 8 mm langes Stück aus der Kontinuität der einzelnen Nerven resecirt werden.

An die Nervendurchschneidung wurde dann sofort die Amputation angeschlossen, indem mit einer scharfen Schere ganz entsprechende Theile von beiden Extremitäten abgeschnitten wurden.

Nach diesen Operationen, die in etwa vier bis fünf Minuten zu beenden waren, wurde das Thier in fließendes, nicht allzu warmes Wasser überführt. Die Resektionswunde blieb völlig offen. Verschließen derselben durch Seidennähte erwies sich nicht nur als überflüssig, sondern sogar als schädlich, da dann meistens die Wundränder gangränös wurden.

Die Thiere erholten sich von der Narkose sehr schnell und zeigten gegenüber der eingreifenden Operation so wenig Reaktion, daß sie, kaum aus der Narkose erwacht, schon wieder nach dem ihnen vorgehaltenen Futter schnappten.

Die weitere Pflege und Beobachtung der Thiere gestaltete sich sehr einfach. Sogleich nach der Operation wurden die Thiere in von la Valette'sche Fischbrutbehälter gebracht, die direkt von der Leitung Wasser erhielten. Im Winter wurde das Wasser in einem größeren Reservoir vorgewärmt. In diesen Kästen verblieben die Thiere etwa acht bis zehn Tage. Nach dieser Zeit waren sämmtliche Wunden verheilt, so dass beim Einfangen der Thiere ein erneutes Aufreißen der Wunde nicht mehr zu befürchten war. Sie wurden dann zur Erleichterung der Beobachtung aus den Zinkgefäßen in große viereckige Gläser überführt, deren Wasser täglich erneuert werden musste. Zur Ernährung der Thiere verwandte ich im Sommer Regenwürmer, im Winter mageres Fleisch.

Nach der Operation beobachtet man leicht die vollständige Lähmung der Extremität, deren Nerven durchschnitten waren. Alle Muskeln von den Fingern bis herauf zum Schultergürtel hatten ihre Motilität eingebüßt, so dass die Gliedmaße wie eine todte Masse bei den Bewegungen des Thieres nachgeschleppt wurde. Ebenso herrschte im Hautgebiet des ganzen Armes völlige Anästhesie. Berührungen mit einer scharfen Nadel blieben, vorausgesetzt, dass stärkere Erschütterungen des Wassers dabei vermieden wurden, ohne Reaktion von Seiten des Thieres. Auch auf dem Gebiete der Cirkulation zeigten sich sofort die Folgen der Vasomotorenlähmung. Die gelähmte Extremität schwoll besonders in ihren distalen Partien in den ersten Tagen nach der Operation in Folge der mangelnden

Gefäßkontraktion und dadurch bedingter Stauung des Blutes, wie man es besonders gut bei albinotischen Thieren an der tiefen Röthung des Armes erkennen konnte, so erheblich an, dass die Gliedmaße oftmals die ungelähmte rechte um das Doppelte an Umfang übertraf. Indessen ging diese Stauungshyperämie, in den meisten Fällen wohl in Folge sekundärer Kollateralenbildung in dem Gefäßsystem der Extremität, wieder völlig zurück, so dass man schon am dritten oder vierten Tage nach der Operation von den Kreislaufsstörungen so gut wie nichts mehr wahrnehmen konnte. Eine weitere Folge der Nervendurchschneidung, die sich indessen erst im Verlauf von einigen Tagen herausbildete, war eine eigenthümliche, ganz charakteristische Veränderung in der Haltung des Körpers der operirten Thiere. Dieselbe war am ausgesprochensten dann zu sehen, wenn das Thier mit dem Bauch auf dem Boden des Glases ruhte. Der gelähmte Arm war nach hinten gewandt, in leichter Flexionshaltung gegen den Rumpf gelagert und zugleich so gedreht, dass die Rückfläche der Hand auf dem Boden des Gefäßes ruhte. Ferner war in Folge mangelnder Stützung des Rumpfes auf der linken gelähmten Seite dieser im Ganzen etwas nach links gedreht, was eine leichte linksseitige Skoliose der Wirbelsäule zur Folge hatte.

Die Heilung und Überhäutung der Operationswunde in der Achselhöhle vollzog sich mit außerordentlicher Geschwindigkeit. Schon nach wenig Stunden waren selbst breit klaffende Wunden mit einer hell schimmernden Epidermis überzogen und im Verlauf von fünf bis acht Tagen in eine derbe, bindegewebige Narbe umgewandelt.

Aber nicht immer war der Ausgang der Operation ein so befriedigender, wie ich es eben dargestellt habe. In vielen Fällen führten die durch die Nervendurchschneidung hervorgerufenen Veränderungen in den Lebensbedingungen der Gliedmaße zu tiefgreifenden Störungen in der Gewebsernährung, die dann eine theilweise oder totale Nekrose der Gliedmaße zur Folge hatte. Dieser Ausgang des Experiments war bei den großen erwachsenen Thieren durchaus häufiger als bei den jungen, geradezu die Regel aber bei den albinotischen Thieren. Eine andere höchst fatale Komplikation war die, dass nach der Amputation besonders im Bereich des Vorderarmes durch das Zurückschnellen der ihres Insertionspunktes beraubten Muskulatur die Knochenenden auf eine größere Strecke frei zu liegen kamen und in Folge der mangelnden Ernährung ebenfalls abstarben. Wenn man in solchen Fällen nun auch die langwierige Demarkation

durch eine Amputation der vorstehenden Knochenenden abkürzen konnte, so war dadurch doch häufig die Symmetrie der beiden Extremitäten derartig gestört, dass eine Vergleichung derselben nicht mehr möglich war. Dies trat bei den jungen Thieren häufiger auf, wie bei den alten und dürfte wohl in der größeren Elasticität des jüngeren Gewebes seine Erklärung finden. Misserfolge durch Infektion der Wunden habe ich bei den vielen von mir operirten Thieren nur ein einziges Mal wahrgenommen. Es handelte sich in diesem Falle um ein ganz altes, schlecht ernährtes Thier, das jahrelang im Aquarium gelebt hatte. Offenbar ist bei diesen Thieren die Neigung zur Infektion eine sehr geringe. Die Wunden heilten durchweg per primam.

Für die Reinheit des Versuchs war es nun ein unbedingtes Erfordernis, dass während seiner ganzen Dauer nervöse Einflüsse von dem Regenerationsgebiet ferngehalten wurden. Es kam demnach Alles darauf an, eine Regeneration der durchschnittenen Nerven zu verhindern. Diese Regeneration verläuft ohne Zweifel langsam. Regenerationsstudien an den Anuren, speciell am Frosche, wie sie von Neumann (18), Eichhorst (6), Barfurth (1) und von Büngner (4) u. A. vorliegen, haben ergeben, dass die Regeneration der durchschnittenen Nerven außerordentlich langsam vor sich geht, so dass nach Eichhorst und v. Büngner erst am 30. Tage nach einfacher Durchschneidung der Nerven der Beginn der Regeneration nachzuweisen ist. Wir konnten daher von vorn herein annehmen, dass in den 21 bis 28 Beobachtungstagen, über welche die Mehrzahl der Versuche nicht hinausging, eine Regeneration der durchschnittenen Nerven nicht stattfinden würde. Um aber jeden Einwand zu entkräftigen, begnügte ich mich niemals mit einer einfachen Durchschneidung der Nerven, sondern habe mich in allen Fällen bemüht, so viel wie von den Nerven vom Operationsschnitt aus nur irgend zu erreichen war, zu reseciren. Auf diese Weise wurde eine Verwachsung der beiden Nervenstümpfe unmöglich gemacht und auch zugleich den vom centralen Stumpf auswachsenden Fibrillen das Vorwachsen und das Auffinden der peripheren Nervenbahnen wesentlich erschwert. Kühne (14), der bei seinen Versuchen am Frosch ganz ähnlich verfuhr, hat trotz der sehr langen Dauer seiner Versuche (bis elf Monate) in keinem Falle eine Vereinigung von centralem und peripherem Nervenstumpf eintreten sehen. Die aus dem centralen Stumpf auswachsenden Fibrillen finden nur zum allergeringsten Theil den degenerirten peripheren Stumpf wieder, und selbst diese in den

alten Bahnen herabwachsenden Nervenfasern hatten am Ende der langen Beobachtungsdauer ihr ehemaliges Versorgungsgebiet nicht wieder erreicht. Indessen habe ich mich bei diesen Angaben nicht beruhigt, sondern auf das sorgfältigste von Tag zu Tag die entnervte Extremität auf etwaiges Wiederauftreten von Motilität und Sensibilität geprüft. Es stellte sich hierbei heraus, dass in allen Fällen etwa vom Beginn der sechsten Woche an, bei jungen Thieren noch etwas früher, leichte Bewegung im Sinne der Ab- und Adduktion im Schultergelenk wieder auftrat, nachdem sich schon vorher die Sensibilität in den entsprechenden Hautpartien wieder hergestellt hatte. Obwohl diese Erscheinung nicht unbedingt auf einer Regeneration der diese Muskeln versorgenden Nerven, sondern vielleicht nur auf einem vikariirendem Einwachsen kollateraler unverletzt gebliebener Thoracal- oder Cervicalnerven beruhte, und obwohl die Extremität selber noch keinerlei Innervationserscheinungen zeigte, so hielt ich es doch für geboten, nach Ablauf der fünften Woche, sobald die ersten Bewegungen im Schultergürtel bemerkbar wurden, eine Ausräumung der Achselhöhle zwecks Zerstörung eventuell vom centralen Stumpf ausgewachsener Nervenfasern vorzunehmen. Es wurde zu diesem Zweck der Resektionsschnitt wiederholt, das ganze schwielige Narbengewebe der Achselhöhle exstirpirt und was an alten Nervenstümpfen noch aufzufinden war, vorgezogen und von Neuem amputirt. Diese Operation war aber oft sehr schwierig und nur unvollkommen ausführbar, da die Entfernung des schwieligen Gewebes nicht immer ohne Verletzung tiefer liegender Theile, speciell der großen Gefäße, möglich war. Auch gelang es nur selten, die meist zurückgeschnellten centralen Nervenstümpfe wieder aufzufinden. Eine solche Operation war aber nur höchstens zweimal ausführbar, da man bei häufigerem Ausräumen der Achselhöhle Gefahr lief, die Organe der Brusthöhle zu verletzen. Ich habe auf diese Weise mehrere Thiere verloren.

So wünschenswerth und interessant es auch gewesen wäre, das natürliche Ende einer Regeneration ohne Nerveneinfluss zu beobachten und abzuwarten, so musste man doch, durch die Ungunst der Verhältnisse gezwungen, davon Abstand nehmen. Auf acht bis zehn Wochen war es aber immerhin möglich, durch zweimalige Ausräumung der Achselhöhle den Versuch rein zu erhalten. Bei diesen lange dauernden Versuchen trat dann eine allmählich sich steigernde Atrophie der gelähmten Extremität auf, die, wie die mikroskopische Untersuchung ergab, eine Folge des Muskelschwundes war und theils

als Inaktivitätsatrophie, theils als degenerative Atrophie in Folge der Nervendurchschneidung zu erklären sein dürfte.

Die nun im Folgenden genau nach dem Tagebuch wiedergegebenen Experimente sind nach ihrer Dauer geordnet, so dass die einzelnen Versuche einzelnen Abschnitten in der Regeneration entsprechen.

Die Untersuchung auf Regeneration wurde makroskopisch und mikroskopisch angestellt. Bis zum festgesetzten Endtermin der Beobachtung wurde täglich der Regenerationsbefund an den beiden amputirten Extremitäten genau registrirt und am Ende jeder Woche eine Skizze zur leichteren Orientirung über den Regenerationsverlauf angefertigt. Die Versuche wurden dann in der Weise zum Abschluss gebracht, dass beide vordere Extremitäten amputirt und zur mikroskopischen Untersuchung fixirt wurden.

Zur Fixirung verwandte ich die Hermann'sche Platinchlorid-Osmium-Mischung, die Flemming'sche Chromessigsäure und das Zenker'sche Gemisch, bestehend aus Müller'scher Flüssigkeit, Sublimat und Eisessig. Die mit Hermann fixirten Präparate blieben ungefärbt, da dieselben bei etwas längerer Einwirkung dieser Lösung einen gelbbraunen Farbenton annahmen, durch den die einzelnen Gewebsarten genügend differenzirt wurden und vor Allem die Querstreifung der Muskulatur außerordentlich deutlich hervortrat. Die mit Zenker fixirten Extremitäten wurden mit wässeriger Boraxkarminlösung im Stück, die mit Chromessigsäure fixirten nach dem Heidenhain'schen Eisenhämatoxylin-Verfahren nach Zerlegung in Serienschnitte auf dem Objektträger gefärbt. Letztere Färbung wurde besonders auf die Empfehlung von Godlewski (8) hin zur Untersuchung auf Muskelregeneration angewandt, da sie »den großen Vorzug hat, dass sie die ersten Anlagen der Fibrillen ausgezeichnet ersichtlich macht«. Ich kann diese Angabe Godlewski's durchaus bestätigen. Die meist in der Mitte des Oberarmes abgeschnittenen Extremitäten wurden durchweg in Serien von Sagittalschnitten (bei adducirtem Arm gedacht) von 9—13 μ Dicke zerlegt. Wo Abweichungen von dieser Schnittrichtung auftraten, habe ich es bei Beschreibung der Experimente hervorgehoben.

b. Die Versuche und ihr Ergebnis.

Experiment I.

Das 25 cm lange, wohlgenährte, dunkel pigmentirte Thier, dessen vordere Gliedmaßen sehr kräftig entwickelt sind, wurde am 11. September Morgens 10 Uhr operirt. Schnelle unblutige Resektion eines ca. 4 mm langen Stücks

aus der Kontinuität der drei Armnerven in der Achselhöhle. Amputation beider vorderen Extremitäten in der Mitte des Unterarmes. Nach der Operation wird das Thier in fließendes Wasser von 18° C. überführt. Völlige Amotilität und Anästhesie der linken vorderen Extremität.

12. September. Leichte Schwellung der linken Extremität, sonst keine Komplikation.

13. September. Schwellung ist zurückgegangen, die Ränder der Operationswunde in der Achselhöhle sind gut verklebt, die Amputationsstümpfe sind beiderseits von einem hellen Schimmer neugebildeten Gewebes überzogen.

Am 16. September findet sich auf beiden Amputationsstümpfen eine weißglänzende Kappe jungen Gewebes. Es werden beide vordere Extremitäten in der Gegend des oberen Humerusendes amputirt und zur mikroskopischen Untersuchung in HERMANN'scher Flüssigkeit fixirt.

Die mikroskopische Untersuchung der in Paraffin eingebetteten, ungefärbt in Serienlängsschnitte von 10 μ Dicke zerlegten Extremitäten ergab folgenden Befund.

Die Linie, in der zu Anfang des Versuchs die Gliedmaßen amputirt wurden, wird dargestellt durch die Vereinigung der in den einzelnen Schnitten sich gegenüberliegenden Endpunkte der Pigmentschicht des Unterhautbindegewebes. Demnach ist alles peripherwärts dieser Linie gelegenes Gewebe als durch Regeneration entstanden anzusehen. Eine Durchmusterung der sämmtlichen Serienschnitte der linken, während des Versuchs gelähmten Extremität ergiebt, dass im ganzen Bereich der Amputationswunde die Epidermis regenerirt ist. Dieselbe ist überall mehrschichtig und zeigt neben gleichmäßig indifferenten Zellen bereits große helle, von einem sehr feinen Sekretkapillarnetz umsponnene LEYDIG'sche Zellen. Zwischen den Epithelzellen, die durch sehr deutliche Intercellularbrücken mit einander verbunden sind, sieht man dunkel gefärbte, schollige, unregelmäßig zerklüftete Gebilde, die wohl untergehenden Epithelzellen entsprechen, sowie mit großem, oft unregelmäßig gestaltetem Kern versehene hellprotoplasmatische Wanderzellen. Mitosen sind in der jungen Epidermis noch nicht nachweisbar. Auch die Cutis ist in Regeneration begriffen. Von der Amputationslinie aus schiebt sich ein dünnes, mit der centralwärts gelegenen Cutis in Zusammenhang stehendes Bändchen faserigen Bindegewebes, nahe unter der Epidermis liegend, in das Regenerationsgebiet vor. Unter der Epidermis und Cutis findet sich nun im Inneren des kleinen Regenerationskegels ein sehr zellreiches Gewebe. Es ist zusammengesetzt aus wirr durch einander liegenden Rundzellen (Leukocyten), unregelmäßigen Bindegewebszellen und langgestreckten Spindelzellen. Zwischen diesen, theils von außen eingewanderten, theils an Ort und Stelle durch Regeneration entstandenen Zellen liegen alle Arten von Zerfallsprodukten, wie zerfallene Muskelfasern mit theilweise hyaliner Degeneration, Pigmentschollen und zerfallende Blutgerinnsel. An den neu regenerirten Bindegewebszellen gewahrt man einzelne Mitosefiguren. Langgestreckte Spindelzellen, die mit Kapillaren des Muttergewebes zusammenhängen, bilden die Grundlage für Regeneration der Kapillaren. Ist so im Bereich des Bindegewebes und der Epidermis in den fünf Tagen der Versuchsdauer deutliche Regeneration nachzuweisen, so tritt am Muskelsystem die Neubildung der Elemente hinter den Erscheinungen der Rückbildung derselben noch entschieden zurück. Die Muskelfasern haben sich nach ihrer Durchschneidung, wohl in Folge der Elasticität der Sarkolemmschläuche, hinter die Amputationslinie zurückgezogen. Nächst der Amputationslinie ist die kontraktile Muskelsubstanz in großer

Ausdehnung durch scholligen Zerfall zu Grunde gegangen oder zeigt hyaline Degeneration. Aber auch mehr centralwärts, inmitten der gut erhaltenen Muskelfasern, gewahrt man solche, die ihre Querstreifung verloren und ein eigenthümlich glasiges Aussehen angenommen haben. Zwischen den einzelnen Muskelfasern liegen zahlreiche Leukocyten, offenbar bemüht, die Zerfallsprodukte fortzuschaffen und der Regeneration den Boden zu ebnen. Diesen Zerfalls- und Rückbildungserscheinungen gegenüber tritt, wie gesagt, die Regeneration in den Hintergrund. Immerhin sind aber auch am Muskelsystem regeneratorische Bestrebungen wahrzunehmen. Überall, sowohl vor wie zwischen den alten Muskelfasern, sind die Kerne stark vermehrt, doch sind an ihnen keine Mitosen vorhanden. Außer dieser Kernwucherung, die nicht unbedingt als Regenerationserscheinung anzusehen ist, sondern vielleicht ebenso sehr eine Folge der Degeneration, also eine sog. atrophische Kernwucherung, sein kann, sind nun auch deutliche Knospen- und Sprossenbildungen, die von den zerfallenden Muskelfasern ausgehen, an einzelnen Stellen nachzuweisen. In diesen Sprossen, die bei starker Vergrößerung eine feine Längsstreifung erkennen lassen, ist die Zahl der Kerne außerordentlich vermehrt. Fibrillenbildung oder Querstreifung habe ich auch bei Ölimmersion an keiner Stelle wahrnehmen können. — Alle soeben angeführten Muskelregenerationserscheinungen spielen sich nun ausschließlich im Bereich der alten Muskelfasern ab oder, falls sie wirklich vor denselben liegen, überschreiten sie die Amputationslinie doch nicht. Ob das starke Zurückgleiten der alten Muskulatur hinter die Amputationslinie Schuld daran ist, dass die Muskelknospen noch nicht bis ins Regenerationsgebiet vorgedrungen sind, ist schwer zu sagen. Zwar finden sich im Gebiet peripher der Amputationslinie langgestreckte Spindelzellen, die genau parallel zur Längsachse des Armes verlaufen und ganz den Eindruck von Sarkoblasten machen; da aber eine Fibrillenzeichnung oder Querstreifung noch nicht nachweisbar ist und außerdem ein Zusammenhang dieser Zellen mit den mehr centralwärts gelegenen Muskelsprossen nirgends deutlich vorhanden ist, so kann man über Abkunft und Charakter dieser Zellen keine Entscheidung fällen. — Wir haben also, um mit Neumann (16) zu reden, die erste Periode der Muskelregeneration vor uns, das Stadium des »ungebundenen Wachsthums«, wo die Kernwucherung und Sprossenbildung im Vordergrunde steht, aber noch keine Bildung specifischer Muskelelemente (Fibrillen, Querstreifung) vorhanden ist.

Am Knorpel sind zu dieser Zeit noch keine regeneratorischen Bestrebungen wahrzunehmen. Er liegt stumpf abgeschnitten unmittelbar unter der Epidermis. Auch am Perichondrium ist nichts von einer Regeneration zu erkennen.

Der rechte Vergleichsarm bietet von den für den linken gemachten Angaben keine bemerkenswerthen Abweichungen, doch hat man den Eindruck, als ob die Regeneration im Ganzen etwas ausgiebiger gewesen ist. Die Vermehrung der zelligen Elemente fällt aber fast ausschließlich auf die Bindegewebszellen. An den Muskeln ist gegenüber links keine Abweichung in der Regeneration vorhanden, nur die Rückbildungs- und Reinigungsprocesse sind etwas weiter vorgeschritten.

Experiment II.

Ein 25 cm langes, dunkel pigmentirtes Thier wurde am 3. Juli Morgens 11 Uhr operirt. Resektion eines 4 mm langen Stücks der drei Nerven in der Achselhöhle. Amputation des Vorderarmes beiderseits etwa auf der Grenze

zwischen mittlerem und oberem Drittel. Überführung des Thieres in fließendes Wasser von 25° C.

6. Juni: Die in den ersten Tagen vorhandene starke Schwellung der linken Extremität ist ziemlich zurückgegangen; die Operationswunde ist verklebt. Der linke Amputationsstumpf ist durch das Zurückschnellen der Epidermis und theilweise auch der Muskulatur konisch zugespitzt, so dass die Knochenenden ca. 0,5 mm die Epidermisgrenze distalwärts überschreiten. Die Knochen sind aber in allen Theilen noch mit Gewebe bedeckt, so dass von einer Amputation derselben Abstand genommen wird. Rechts ist die Amputationsfläche gerade.

8. Juni: Trotz der ungünstigen Verhältnisse am linken Amputationsstumpf ist dieser, wie man makroskopisch deutlich erkennen kann, durch mattglänzende Epidermis, durch welche die tieferliegenden Gewebstheile, Muskulatur und Knochen, deutlich hindurchschimmern, überwachsen. Ebenso verhält sich der rechtsseitige Amputationsstumpf.

13. Juni: Der weiße Epidermisschimmer am Ende der amputirten Extremitäten hat an Umfang und Deutlichkeit zugenommen. Die inneren Gewebstheile scheinen nicht mehr durch. Es wird beiderseits die vordere Extremität in der Mitte des Humerus amputirt und in Hermann'scher Flüssigkeit fixirt. Dauer des Versuchs also zehn Tage.

Mikroskopische Untersuchung:

Der mikroskopische Befund weicht nicht wesentlich von dem im Experiment I beschriebenen ab, nur sind die oben beschriebenen Regenerationserscheinungen entsprechend der längeren Dauer des Versuchs im Ganzen etwas weiter vorgeschritten.

Ich beschränke mich desshalb darauf, an drei einzelnen Schnitten, wie ich sie auf Taf. I Fig. 4, 5 und 6 durch Photographie dargestellt habe, die wichtigsten Befunde in der Figurenerklärung kurz anzugeben.

Experiment III.

Das junge, etwa 15 cm lange Thier wurde am 12. September operirt. Kleiner Operationsschnitt, unblutige Resektion eines 2 mm langen Stücks der drei Armnerven. Amputation beider vorderer Extremitäten zwischen mittlerem und oberem Drittel des Unterarmes. Überführung des Thieres in fließendes Wasser von 15° C.

15. September. Beide Amputationsstümpfe sind mit einem weißlichen Schimmer neugebildeten Gewebes überzogen.

17. September. Rechts hat sich der helle Schimmer auf dem Amputationsstumpf vergrößert und überragt denselben kuppelförmig, links ist der weiße Schein zwar etwas deutlicher geworden, hat sich aber sonst nicht wesentlich verbreitert.

22. September. Links derselbe Befund wie am 17. September. Rechts ist die weiße Kappe vor dem Amputationsstumpf bedeutend größer geworden und zu einem kleinen Kegel ausgewachsen, der an seinem peripheren Ende einen kleinen weißen Zapfen trägt.

Es werden beide Extremitäten in der Mitte des Oberarmes abgeschnitten und zur mikroskopischen Untersuchung mit Hermann'scher Flüssigkeit fixirt.

Dauer des Experiments zehn Tage.

Mikroskopische Untersuchung.

Auf Taf. I Fig. 7 und 8 sind zwei Schnitte aus den Sagittalschnittserien der beiden Extremitäten durch Photographie dargestellt, und zwar gehört Fig. 7 dem linken denervirten, Fig. 8 dem rechten Vergleichsarm an.

Der Regenerationsbefund der linken Extremität entspricht in allen Stücken so völlig dem des vorigen Experiments, dass ich von einer genauen Darstellung desselben hier absehen kann. Auch hier ist Epidermis und Cutis regenerirt. Der Knorpel liegt stumpf abgeschnitten der Cutis und Epidermis an, zeigt aber noch keine Regeneration. Auf seitlichen Schnitten findet man das Bindegewebe in starker Zellwucherung. Mitosen sind hier etwas häufiger wie im vorigen Experiment. Am Muskelsystem sind die degenerativen Vorgänge noch vorherrschend: Ausgedehnter Zerfall angeschnittener Muskelfasern, hyaline und wachsartige Degeneration derselben, starke Kernwucherung zwischen und vor den degenerirenden Muskelfasern mit vereinzelten Mitosefiguren, Leukocyten und Riesenzellen. Muskelsprossen sind nur in geringer Zahl vorhanden, sie sind außerordentlich kernreich und deutlich längsgestreift. Mitosen sind in ihnen nicht aufzufinden und auch Querstreifung ist an keiner Stelle nachzuweisen. Keine Sprosse reicht bis in das Regenerationsgebiet hinein.

Von diesem Befund völlig abweichend ist der Befund am Vergleichsarm. Die Regeneration ist hier um ein Bedeutendes weiter entwickelt wie am linken entnervten Versuchsarm. Ein Blick auf die beiden in ihrer Lage sich völlig entsprechenden Schnitte Fig. 7 und 8 macht diesen Unterschied in der Regeneration sofort klar. Während auf Fig. 7 die Epidermis dem noch nicht in Regeneration begriffenen Knorpel nahe anliegt, befindet sich auf Fig. 8 zwischen den Knorpelenden und der Epidermis ein umfangreiches Regenerat, das, spitz nach vorn auslaufend, in typischer Weise einen kleinen Kegel darstellt. Da derselbe nicht genau parallel zur Längsachse der Extremität gestellt, sondern etwas seitlich abgebogen war, wurde er durch den Schnitt statt in ganzer Höhe nur tangential getroffen. Bei stärkerer Vergrößerung sieht man am Regenerat folgende Einzelheiten. Epidermis und Cutis verhalten sich genau wie am Regenerat der linken Seite. Das Gewebe im Inneren des Regenerationskegels setzt sich zum größten Theil aus theils runden, theils mehr ovalen Zellen zusammen, die in einem sehr dichten Haufen vor den amputirten Knorpeln sich angesammelt haben. Sie sind wohl in der Mehrzahl durch Wucherung von Zellen des Perichondriums entstanden, das an seinem peripheren Ende verbreitert erscheint, und stellen, wie aus ihrem Zusammenhang mit Radius und Ulna hervorgeht, den Beginn der Knorpelregeneration dar. An diesen sehr eng an einander liegenden Zellen sind Mitosen ziemlich häufig zu sehen. Die Enden der Knorpel sind abgerundet durch Haufen von ovalen Zellen, die quer zur Längsachse des Knorpels gestellt sind. Dieselben sind wohl ebenfalls durch Proliferation der Perichondriumzellen entstanden, doch sieht man auch an einzelnen Stellen Knorpelzellen sich von der Amputationsfläche der Knorpel loslösen und sich den übrigen zugesellen. Außer den Knorpelzellen findet man in dem kleinen Regenerationskegel noch Bindegewebszellen, an denen man recht häufig Mitosen gewahrt, Leukocyten, die aber bereits sehr spärlich sind, vereinzelte Riesenzellen, neugebildete Kapillaren und langgestreckte spindelförmige Zellen, die wegen ihres Zusammenhanges mit den amputirten Muskelfasern als Sarkoblasten anzusprechen sind. Die Muskelregeneration ist im Vergleich mit der linken Extremität ziemlich ausgedehnt. Neben

den früher geschilderten Degenerationserscheinungen findet man starke Vermehrung der Muskelkerne, Längszerfall abgeschnittener Muskelfasern mit Bildung kernhaltiger Muskelschläuche und feiner Sprossen, die spitz in das regenerirte Gewebe auslaufen. In den letzteren sind die Kerne außerordentlich zahlreich, allerdings auch hier ohne Mitosen. Peripherwärts gehen die Sprossen in langgestreckte spindelförmige Zellen, Sarkoblasten, über, von denen zuweilen mehrere durch zarte Fäden mit einander verbunden in einer Reihe hinter einander liegen. An diesen Zellen sieht man mitunter feinste Fibrillen angelagert, an denen aber Querstreifung nicht wahrzunehmen ist. Mitosen sind auch an diesen Zellen nicht vorhanden.

An den Nerven sind keinerlei Veränderungen zu bemerken.

Experiment IV.

Das ca. 30 cm lange, dunkel pigmentirte Thier (alt) wurde am 2. April operirt. Resektion eines 5 mm langen Stücks aus den drei sehr stark entwickelten Armnerven. Amputation der Finger durch einen Schnitt in der Höhe des peripheren Endes der Metacarpalknochen und Überführung des Thieres in fließendes Wasser von 25° C.

6. April: Rechts sowohl wie links sind die Amputationswunden von weiß schimmerndem Gewebe überzogen.

12. April: Der weiße Saum neugebildeten Gewebes auf der Amputationsfläche der Hände hat sich etwas verbreitert. Eine Differenz zwischen rechts und links ist nicht nachzuweisen.

18. April: Das Anfangs in ebener Fläche die Amputationsstelle der Hände bekleidende weiß schimmernde Regenerat hat eine Gestaltveränderung derart durchgemacht, dass es an einzelnen Stellen stärker, an anderen weniger stark sich nach vorn zu verbreitert hat. Dadurch ist aus der vormals geraden Amputations- und Regenerationslinie eine leicht gewellte Linie mit vier Erhebungen und drei Einsenkungen entstanden. Rechts ist die weiße Regenerationszone etwas breiter wie links.

25. April: Auf der linken Seite hat das Regenerat sich bis zu diesem Tage nicht vergrößert; daneben ist der bisherige weiße Glanz des Regenerationsgewebes allmählich immer mehr zurückgegangen, so dass dasselbe nunmehr annähernd die dunkle Farbe des Muttergewebes angenommen hat. Dadurch ist eine scharfe Trennung des neuen und alten Gewebes unmöglich geworden. Auf der rechten Seite ist die Regeneration seit dem 18. April bedeutend fortgeschritten. Aus der gewellten Regenerationslinie ist eine scharf gezackte geworden. Man kann deutlich vier kleine, spitz nach vorn auslaufende Regenerationskegel unterscheiden, die in ihrem Sitz vollständig den früheren Fingern entsprechen. Das Regenerat ist von demselben hellen Glanze wie am 18. April.

28. April: Links derselbe Befund wie am 25. April. Kein Fortschritt in der Regeneration, zunehmende Dunkelfärbung des geringen Regenerates. Auf der rechten Seite sind die Regenerationskegel ein bedeutendes Stück in die Länge gewachsen, so dass sie jetzt, zumal sie in der Mitte etwas verschmälert und stark volarwärts oder seitlich gekrümmt sind, neugebildeten Fingern durchaus ähnlich sehen. Nach vorn erscheinen die einzelnen Zäpfchen etwas abgestumpft und drei derselben tragen an ihrem Ende bereits einen kleinen schwarzen Pigmentpunkt. Beide Hände werden in der Höhe des Carpus amputirt und in Zenker'scher Flüssigkeit fixirt. Dauer des Versuchs 26 Tage.

Mikroskopische Untersuchung.

Nach Durchfärbung mit wässeriger Boraxkarminlösung wurden beide Hände in Serienlängsschnitte zerlegt. Leider war es in Folge der starken Verkrümmung der rechtsseitigen Regenerationskegel nicht möglich, dieselben in ganzer Ausdehnung durch einen Schnitt zu treffen, und auch der in Fig. 10 dargestellte Schnitt zeigt nicht die völlige Länge des Regenerationskegels. Trotzdem ist durch Vergleich der beiden Schnitte Fig. 9 und 10, von denen Fig. 9 der linken, Fig. 10 der rechten Hand angehört, der Unterschied im Umfange der Regeneration noch deutlich erkennbar. Während nämlich auf Fig. 9 peripherwärts der durch Kreuze markirten Amputationslinie nur ein sehr spärliches neugebildetes Gewebe vorhanden ist, zeigt Fig. 10, auf der die Pigmentgrenze in Folge des gleich dunkeln Aussehens der regenerirten Cutisgefäße nicht scharf hervortritt, ein weit umfangreicheres Regenerat. Diese Differenz wird noch dadurch besonders deutlich, dass auf Fig. 9 der amputirte Knochen dicht unter der regenerirten Epidermis gelegen ist, während derselbe auf Fig. 10 mit seinem peripheren Ende ein bedeutendes Stück von ihr entfernt im Inneren des Gewebes liegt.

Bei stärkerer Vergrößerung sieht man Folgendes. Das Regenerat der linken, entnervten Extremität entspricht dem in Experiment I und II beschriebenen fast völlig. Die Epidermis ist regenerirt, enthält zahlreiche Leydig'sche Körnerzellen mit Sekretkapillaren und auch Zellbrücken. In den basalen Theilen sieht man häufig Mitosen. Zerfallende Zellen, Pigmentschollen sind nur sehr spärlich vorhanden, so dass die Epidermis in Allem der des Muttergewebes ähnlich ist. Die Cutis ist regenerirt, ist aber außerordentlich dünn und liegt der Epidermis fest an. Das Innere des kleinen Regenerationskegels setzt sich zusammen aus Bindegewebszellen, an denen man ziemlich häufig Mitosen gewahrt, ferner aus Leukocyten, die zum Theil mit Pigmentkörnchen vollgestopft sind, und aus Riesenzellen, die besonders an der Amputationsstelle des an dieser Stelle knöchernen Metacarpus sehr zahlreich angehäuft und zum Theil außerordentlich kernreich sind (man sieht sie auf Fig. 10 als große schwarze Flecke). Ferner sieht man im Regenerat große Mengen von ovalen Zellen, die besonders stark vor und zu beiden Seiten des Knochenendes angehäuft sind und mit ihrer Längsachse sich quer zu der des Knochens gestellt haben. Sie sind durch Wucherung vom Periost entstanden, das am Ende des Knochens stark verbreitert und sehr zellreich erscheint, und stellen die Regeneration des Knochens dar. Wie in den vorigen Experimenten, so ist auch in diesem die Muskelregeneration sehr im Rückstand. Außer einer Vermehrung der Muskelkerne, die mehr zwischen den alten Fasern der Musculi interossei als vor denselben zu beobachten ist, und einzelnen Sprossen, die vereinzelt auch wohl bis über die Amputationslinie hinüberreichen und Ausläufer von spindelförmigen Sarkoblasten in das Regenerationsgebiet vor sich her schieben, ist nichts von Muskelregeneration zu sehen. Fibrillenbildung oder gar Querstreifung ist auch trotz Nachfärbung der Präparate mit Hämatoxylin und Eosin nirgends deutlich und bestimmt nachweisbar.

Das rechtsseitige Regenerat der normal innervirten Extremität ist nicht nur viel umfangreicher, sondern auch viel differenzirter. Der Unterschied mit der linken Extremität tritt besonders am Knochen-, Blutgefäß-, Bindegewebs- und Muskelsystem hervor. Die Bindegewebszellen sind außerordentlich viel zahlreicher; sie machen auch hier die Hauptmasse des

Regenerates aus, Leukocyten sind viel spärlicher und Zerfallsprodukte finden sich fast gar nicht. Außerordentlich vermehrt im Verhältnis zur linken Extremität sind die Blutgefäße und Kapillaren. Sie sind auf der Photographie als dunkle, unregelmäßig gestaltete Flecke sehr zahlreich im Regenerationsgebiet zu sehen. Die Periostzellen am Ende des Knochens sind sehr stark gewuchert, sie heben sich auf der Figur von den helleren Bindegewebszellen als ein Haufen dunklerer Punkte sehr gut ab. Die Muskelregeneration ist viel ausgedehnter und viel weiter vorgeschritten, wie die der linken Seite. Man sieht die Muskelkerne stark vermehrt und kann ziemlich häufig Mitosen an ihnen erkennen. Von den Enden der abgeschnittenen Muskelfasern gehen Sprossen weit in das Regenerationsgebiet hinein und senden noch mehr peripherwärts spindelförmige Sarkoblasten aus, die stellenweise in Reihen angeordnet bis dicht unter die Epidermis hinanreichen oder es ziehen direkt von den durch Degeneration der Muskelfasern entleerten Muskelschläuchen Reihen von Sarkoblasten in das regenerirte Gewebe hinein. An ihnen sind wohl nur in Folge der ungenügenden Färbung mit Boraxkarmin Fibrillenbildung und Querstreifung nicht deutlich zu erkennen.

An den der Amputationsstelle zunächst gelegenen Nervenfasern ist keinerlei Veränderung wahrzunehmen. Eine kurze Strecke peripher dem Resektionsschnitt sieht man an den herauspräparirten und mit Osmium behandelten Nervenstümpfen Zerklüftung des Markes und Bildung größerer und kleiner, dunkel sich färbender Myelintröpfchen. Die Degeneration beschränkt sich aber durchaus auf die dem centralen Ende zunächst gelegenen Abschnitte der Nerven.

Experiment V.

Am 25. Juni operirte ich eine Serie von acht jungen, nur 8 bis 10 cm langen Axolotln und amputirte bei allen Thieren die Vorderarme in möglichst derselben Höhe, etwa 1—2 mm unterhalb des Ellbogengelenks. Alle Thiere wurden dann in fließendem Wasser von 25° C. weiter gezüchtet. Bei einem Thier wurde die vordere linke Gliedmaße nekrotisch und fiel in der Eingangs beschriebenen Weise am vierten Tage nach der Operation ab, bei einem zweiten musste nach einigen Tagen eine zweite Amputation im unteren Drittel des Oberarmes vorgenommen werden, da die Unterarmknochen, in Folge der Retraktion der Muskulatur entblößt, abstarben. Bei den übrigen sechs Thieren traten keinerlei Komplikationen auf. Da bei diesen letzteren der Regenerationsverlauf sowohl makroskopisch als auch, wie sich später herausstellte, mikroskopisch vollkommen gleichartig sich gestaltete, sollen diese sechs Versuche hier an Stelle eines Experiments wiedergegeben werden.

30. Juni: Die Amputationsstümpfe sind beiderseits von weiß schimmerndem Gewebe überzogen.

5. Juli: Die Regeneration ist auf beiden Seiten in gleichmäßiger Weise fortgeschritten: auf den Amputationsstümpfen sitzen kleine weiße Kappen neugebildeten Gewebes.

10. Juli: Auf der linken Seite hat sich der Befund seit dem 5. Juli nicht wesentlich verändert. Rechts sind die kappenartigen Regenerate bei allen Thieren zu nach vorn zugespitzten Kegeln ausgewachsen, die sich durch ihre weiße Farbe scharf von dem dunkeln Muttergewebe abheben.

15. Juli: Links derselbe Befund wie am 10. Juli. Rechts sind die Regenerationskegel um ein bedeutendes Stück in die Länge gewachsen.

20. Juli: An den linken Extremitäten ist kein Fortschritt in der Regeneration vorhanden. Die vorher weißen Regenerate sind dunkler geworden, lassen

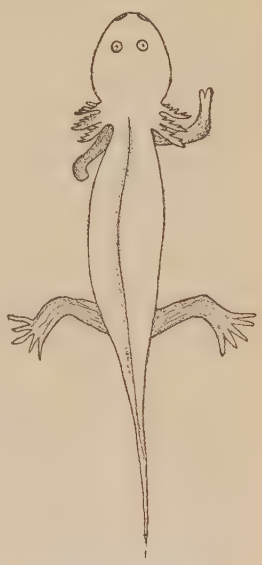
sich aber noch scharf vom alten Gewebe trennen. Rechts sind die Regenerationskegel noch mehr in die Länge gewachsen, zugleich haben sich dieselben im dorso-volaren Durchmesser etwas abgeflacht und die Spitzen der kleinen Kegel sich im radio-ulnaren Durchmesser verbreitert, so dass die Regenerate die Gestalt eines nach vorn scharfen Keils erhalten haben.

25. Juli: Auf der linken Seite ist die helle Farbe des regenerirten Gewebes so zurückgegangen, dass eine scharfe Trennung zwischen Regenerat und Muttergewebe nicht mehr möglich ist. Form und Umfang des neugebildeten Gewebes ist dieselbe wie am 5. Juli: Die Amputationsstümpfe sind nach vorn leicht abgerundet. Rechts sind die keilförmigen Regenerate durch je eine deutliche Longitudinalfurche in eine radiale und eine ulnare Hälfte getheilt; die Furche endet nach vorn in einem Einschnitt, der die Spitze des Keils in zwei Zapfen zerlegt. Diese Bildung dürfte der ersten Anlage der Finger entsprechen.

Am 27. Juli traten leichte Bewegungen im Schultergelenk auf. Es wurden sofort sämmtliche vordere Extremitäten amputirt und in Hermann'scher Flüssigkeit fixirt.

Dauer der Versuche 32 Tage.

Fig. V.



Regenerationsbefund am 25. Juli.

Mikroskopische Untersuchung.

Sämmtliche Extremitäten wurden nach Härtung in Alkohol und Einbettung in Paraffin in Seriensagittalschnitte zerlegt. Eine vergleichende Durchmusterung der einzelnen Serien ergab bei allen Thieren völlig gleiche Verhältnisse, so dass ich mich darauf beschränken kann, an zwei besonders übersichtlichen Schnitten, wie ich sie in Fig. 11 und 12 durch Photographie dargestellt habe, die bemerkenswerthesten Befunde kurz zu beschreiben. Die Linie, in der die Extremitäten am 25. Juni amputirt wurden, ist durch die Grenzen der Cutispigmentschicht noch genau festzustellen; ich habe dieselbe durch zwei Kreuze markirt. Ein Vergleich der beiden Bilder zeigt sofort die bedeutenden Differenzen in dem Umfang der Regeneration, die besonders deutlich am Knorpelsystem hervortreten. An der linken Extremität (Fig. 11) ist eine Regeneration der beiden Knorpel Radius und Ulna nicht zu erkennen. Bei starker Vergrößerung sieht man zwar an den beiden Knorpelenden eine Anhäufung ovaler bis spindelförmiger, quer zur Längsachse der Extremität gestellter Zellen, die durch Wucherung vom Perichondrium aus entstanden sind und häufige Mitosen zeigen, dieselben sind aber so gering an Zahl, dass sie zu einer nennenswerthen Verlängerung der beiden Knorpel nicht geführt haben. Dieselben erscheinen nur leicht peripherwärts abgerundet und überschreiten die Amputationslinie (*a b*) fast gar nicht. Ganz anders der Befund am Vergleichsarme (Fig. 12). Die Stelle, an der die beiden Vorderarmknorpel vor 32 Tagen amputirt wurden, ist völlig verwischt; ohne Absatz geht altes in neues Gewebe über. Peripher der aus den Endpunkten der Pigmentschicht konstruirten Amputationslinie findet sich ein vollständig entwickeltes Handskelet. Der makroskopisch schon wahr-

genommene Einschnitt an der Spitze des Regenerats entspricht der Gliederung zwischen erstem Finger einerseits, zweitem bis vierten Finger andererseits. Alle vier Finger sind bereits angelegt, die Trennung derselben durch die Erhebungen und Einsenkungen der Epidermis bereits angebahnt. Am ersten Finger ist durch sekundäre Gelenkbildung schon eine Trennung in Metacarpus und Phalangen eingetreten. Auch die Carpalknochen, die sich entsprechend der normalen Entwickelung stets später als die Finger anlegen, haben sich aus dem anfänglich gleichmäßigen Carpalblastem herausdifferenzirt und sind durch deutliche Gelenkbildungen scharf von einander getrennt, so dass man ihre typischen Formen schon jetzt erkennen kann.

Ebenso groß wie am Knorpelsystem ist die Differenz in der Regeneration der übrigen Gewebe. Das Regenerat der linken Extremität besteht fast ausschließlich aus zelligen Elementen, wie Leukocyten, Pigmentzellen, neugebildeten Bindegewebszellen, Knorpelzellen, Riesenzellen und Sarkoblasten. Die Zellen liegen ohne Ordnung wirr durch einander, Differenzirung der verschiedenen Gewebsarten ist so gut wie nicht vorhanden. Besonders hervortretend ist der Regenerationsunterschied am Muskelsystem. An der linken Extremität finden sich nur ganz vereinzelte Muskelsprossen mit reichlichen Kernen angefüllt, mit denen im Regenerationsgebiet gelegene, langgestreckte, spindelförmige Zellen in Verbindung zu stehen scheinen, die sicher Sarkoblasten sind und denen auch stellenweise feine fibrilläre Faserzüge, allerdings auch hier ohne Querstreifung, angelagert sind. Solche Befunde sind aber äußerst spärlich; der Regenerationsprocess ist durchaus rudimentär und scheint auf dem allerersten Stadium stehen geblieben zu sein. Ganz anders verhält sich die Muskelregeneration an der rechten Extremität. In dem der Amputationsstelle zunächst gelegenen Regenerationsbezirk findet man eine vollständig regenerirte Muskulatur, deren deutlich quergestreifte Fasern mit den centralwärts gelegenen alten Muskelfasern in engem Zusammenhang stehen. Mehr gegen die Spitze des Regenerats werden diese Faserzüge spärlicher und man sieht in ihrer Verlängerung in Reihen angeordnete spindelförmige Sarkoblasten, die bereits entsprechend der späteren Funktion der von ihnen gelieferten Muskeln in bestimmten Gruppen und Zügen sich um das central gelegene Skelet geordnet haben. So liegen z. B. zwischen den Knorpeln der Finger in schräger Richtung verlaufende Sarkoblastenreihen, zwischen denen deutlich quergestreifte Fibrillen zu sehen sind und die die Anlage der späteren Musculi interossei darstellen. Solche Befunde kann man an allen Serien der sechs diesem Versuch angehörigen Extremitäten erheben, überall geht Knorpel- und Muskelregeneration Hand in Hand. Dass auch die übrigen Gewebsarten, Bindegewebe, Blutgefäße, Epidermis und Cutis, entsprechend regenerirt und differenzirt sind, zeigt ein Blick auf die photographirten Schnitte.

Experiment VI.

Das dunkel pigmentirte, 30 cm lange Thier (alt) wurde am 19. Mai operirt. Es konnte ein 5 mm langes Stück aus den drei Armnerven (links) resecirt werden. Darauf Amputation der Finger beider Hände wie in Experiment IV durch einen Scherenschnitt quer durch die Hand in der Höhe des distalen Endes der Metacarpalknochen. Regeneration bei 25° C.

24. Mai: Beide Amputationsstümpfe tragen einen schmalen, geradlinigen Saum hellen regenerirten Gewebes.

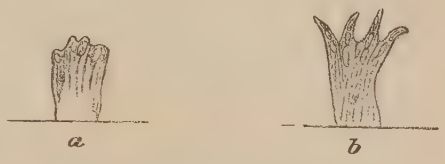
6. Juni: An den Stellen, wo vorher die Finger saßen, ist das regenerirte Gewebe breiter als an den anderen Partien der Amputationsfläche, so dass aus der geraden Regenerationslinie eine leicht gewellte entstanden ist. Links und rechts ist das Regenerat gleich groß.

15. Juni: Es sind jetzt deutlich vier Erhebungen und drei Einsenkungen an der Vorderfläche des weißen regenerirten Gewebes zu unterscheiden, entsprechend dem ehemaligen Sitz der amputirten Finger. Die Einsenkungen entsprechen den auf der Dorsalfläche der Hand zwischen den einzelnen Metacarpalknochen gelegenen furchenartigen Vertiefungen. Die beiden mittleren Erhebungen ragen etwas weiter vor wie die beiden seitlich gelegenen.

20. Juni: Links derselbe Befund wie am 15. Juni. Rechts sind die vorher stumpf abgerundeten Erhebungen zu kleinen konisch auslaufenden Zäpfchen ausgewachsen. Wegen Wiederauftretens leichter Bewegungen im Schultergelenk wird das Narbengewebe der Achselhöhle exstirpirt. Zwei der centralen Nervenstümpfe werden dabei gefunden, abermals vorgezogen und hoch amputirt.

25. Juni: Das linksseitige Regenerat hat sich nicht vergrößert, vielmehr seinen vorher weißen Glanz verloren, so dass es vom dunkeln Muttergewebe schwer zu unterscheiden ist. Rechts sind aus den Zäpfchen lange spitze Kegel geworden, die fingerartig gekrümmt dem Amputationsstumpf aufsitzen. Die linke gelähmte Gliedmaße hat an Umfang in den letzten 14 Tagen beständig abgenommen und erscheint im Ganzen heller gefärbt wie die rechte.

Fig. VI.



Regenerationsbefund am 10. Juli.
a linke entnervte Hand, *b* rechte Vergleichshand.

1. Juli: Links ist das Regenerat jetzt so dunkel gefärbt, dass es nicht mehr vom Muttergewebe absticht; die Erhebungen an dem Ende der Extremität scheinen sogar etwas verkleinert, so dass die vordere Regenerationslinie nur ganz leicht gewellt erscheint. Rechts sind die Regenerationskegel wieder bedeutend in die Länge und Breite gewachsen.

6. Juli: Links derselbe Befund wie am 1. Juli. Rechts schimmern durch die hellen durchsichtigen Regenerationskegel deutlich die neugebildeten Knorpel durch. Die Finger zeigen bereits leichte Beweglichkeit. Zunehmende Atrophie der linken gelähmten Extremität.

10. Juli: Die Finger der rechten Hand sind völlig regenerirt und zeigen volle Beweglichkeit. Die Knorpel schimmern deutlich durch. Links hat sich seit dem 1. Juli nichts verändert. Da wiederum Bewegung im Schultergelenk auftrat, wurde zum zweiten Male die Achselhöhle ausgeräumt. Zwei Tage nach dieser Operation wurde das Thier todt im Behälter aufgefunden. Da die Extremitäten bereits stark macerirt waren, musste von einer mikroskopischen Untersuchung derselben Abstand genommen werden.

Experiment VII.

Das 30 cm lange, dunkel pigmentirte Thier (alt) wurde am 25. März operirt. Aus allen drei Armnerven wurde ein ca. 6 mm langes Stück resecirt. Der Amputationsschnitt wurde quer durch die Hand geführt, so dass noch Theile

der vorderen Carpalknorpel mit entfernt wurden. Das Thier wurde in fließendes Wasser von 25° C. überführt.

2. April: Beide Extremitäten tragen einen weißen Saum regenerirten Gewebes.

10. April: Links ist der Amputationsstumpf durch helles, regenerirtes Gewebe leicht abgerundet. Rechts ist das Regenerat um ein Bedeutendes größer und ist nach vorn zu etwas verschmälert, so dass es etwa die Gestalt eines Keiles hat.

20. April: Das linksseitige Regenerat ist dunkler geworden, hat sich in Form und Umfang seit dem 10. April nicht verändert. Rechts ist das keilartige Regenerat noch mehr in die Länge gewachsen und trägt peripherwärts einen kleinen Einschnitt, in welchen eine auf der Dorsalfläche desselben gelegene seichte Furche ausläuft.

30. April: In Folge beobachteter Bewegung im linken Schultergelenk wird das narbige Gewebe der Achselhöhle exstirpirt. Ein wieder aufgefundener Nervenstumpf wird centralwärts amputirt. Durch Verlängerung des Schnittes auf den Oberarm werden zwei der peripheren Nervenstümpfe isolirt und in größerer Ausdehnung resecirt. Diese in Osmium fixirten Nervenstücke zeigten deutliche Degeneration des Markes mit Bildung von kleinen und großen Myelintröpfchen. Auf der linken Seite ist ein Fortschritt in der Regeneration nicht nachzuweisen, auch hat das Regenerat jetzt ganz die Farbe des Muttergewebes angenommen. An der rechten Extremität sind alle vier Finger in Regeneration begriffen. Die beiden mittleren sind durch einen tiefen Einschnitt getrennt und länger wie die beiden seitlichen.

20. Mai: Links hat sich das Regenerat ein wenig vergrößert und der vorher runde Amputationsstumpf sich leicht zugespitzt. Die Spitze erscheint etwas heller wie das übrige Regenerat. An der rechten Extremität haben die vier Finger annähernd die Größe und Beweglichkeit der amputirten wieder erreicht. Die Knorpel schimmern durch das helle Gewebe deutlich durch. Die der Amputationsstelle zunächst gelegenen Theile des Regenerats haben an Umfang zugenommen, so dass altes Gewebe ohne einen Absatz in regenerirtes übergeht. Die linke Extremität ist stark atrophisch und besonders in den distalen Partien bedeutend verschmälert.

28. Mai: Abermalige Exstirpation des schwieligen Narbengewebes der Achselhöhle. Nerven wurden nicht gefunden.

1. Juni: An der linken Extremität ist die Spitze des Regenerats durch einen kleinen, eben sichtbaren Einschnitt in zwei dünne spitze Zäpfchen zerlegt. Die rechte Extremität ist völlig wieder hergestellt. Da das regenerirte Gewebe ganz die Farbe des Muttergewebes angenommen hat und die neugebildeten Theile auch im richtigen Größenverhältnis zu den übrigen Theilen der Extremität stehen, so ist die Regeneration an der rechten Extremität als abgeschlossen zu betrachten.

10. Juni: Hochgradige Atrophie der linken Extremität. Die kleinen Zäpfchen am Ende des Regenerats haben sich — besonders der ulnare — verlängert. Sie sind äußerst dünn und spitz und nur um Weniges heller als die centralen Theile der Extremität. Da wiederum Bewegung im Schultergelenk auftrat, wurden beide vorderen Extremitäten dicht oberhalb des Handgelenkes amputirt und nach Anfertigung einiger Figuren, die die Umrisse der Extremitätenenden und das Größenverhältnis derselben klar machen konnten, in Zenker'scher Flüssigkeit fixirt. Darauf wurde die linke Extremität noch einmal im Schultergelenk

amputirt und dieses Stück in Hermann'scher Flüssigkeit fixirt, um an ihm das Verhalten der peripheren Nervenstümpfe sowie der zu ihnen gehörenden Muskeln zu studiren. Die in Zenker'scher Flüssigkeit fixirten Hände wurden im Stück mit Boraxkarmin durchgefärbt.

Versuchsdauer 77 Tage.

Mikroskopische Untersuchung.

Nach Einbettung in Paraffin wurden beide Hände in Flachschnittserien zerlegt. Zwei Schnitte derselben sind durch Photographie dargestellt, von denen Fig. 13 dem rechten Vergleichsarm, Schnitt Fig. 14 dem linken entnervten Arm angehört. Es fällt sofort der große Unterschied sowohl in der Regeneration als auch in den Dimensionen des centralwärts gelegenen Muttergewebes auf. Die linke Hand ist stark atrophisch und gegenüber der rechten bedeutend verkleinert. Die rechte Hand ist vollständig regenerirt. Die durch die vordere Reihe der Carpalknorpel gehende Amputationslinie ist nicht mehr nachweisbar. Die Finger sind in Folge einer nicht auszugleichenden Volarkrümmung nur auf kurze Strecken getroffen. Sie sind vollständig regenerirt; die einzelnen Knorpel sind durch Gelenke scharf von einander getrennt. Die Muskulatur ist völlig wieder hergestellt. An der linken Hand dagegen ist die Regeneration noch sehr im Rückstand. Die Amputationslinie ist auf Fig. 13 noch einigermaßen deutlich erkennbar. Sie entspricht ziemlich genau dem distalen Ende der Carpalknochen und der linkerseits sehr deutlichen Pigmentgrenze. Auf Fig. 14 ist die Amputationslinie unbestimmt. Bei Durchmusterung der ganzen Schnittserie kann man aber die Schnittgrenze ziemlich genau erkennen. Die angeschnittenen Carpalknochen haben sich regenerirt und haben ihre alte Form wieder hergestellt. Vor denselben ist eine große Menge quer zur Längsachse der Extremität gestellter ovaler Knorpelzellen angehäuft, die nach vorn zu in zwei spitzen Säulchen auslaufen und die Anlage der ersten beiden Finger darstellen. Die längere der beiden Knorpelspangen ist durch eine quer verlaufende Furche in zwei hinter einander liegende Abschnitte, Metacarpus und Phalanx, getheilt. Rings um das regenerirende Knorpelskelet der Finger sieht man die Muskulatur in ausgedehnter Regeneration. Die alten Muskelfasern centralwärts von der gedachten Amputationslinie gehen ohne Unterbrechung in die regenerirte Muskulatur über. Die regenerirten Muskelfasern erscheinen etwas heller wie die alten und sind etwas weniger breit; gegen die Spitze des Regenerats laufen sie in feine Spitzen aus, an denen die Querstreifung allmählich immer undeutlicher wird. In der genauen Verlängerung dieser Muskelfasern sieht man in Reihen angeordnete spindelförmige Zellen gegen die Spitze des Regenerats und in spitzem Winkel gegen die regenerirten Fingerknorpel verlaufen. An diesen kann man zuweilen bei starker Vergrößerung und unter Anwendung von Ölimmersion feinste Fibrillenbildung mit zarter, eben angedeuteter Querstreifung sehen. Mitosen sind an den spindelförmigen Sarkoblasten nur in geringer Zahl vorhanden. Die übrigen Gewebe, Epidermis, Cutis, Bindegewebe und Blutgefäße, sind natürlich in entsprechender Ausdehnung regenerirt.

Die Untersuchung des mit Hermann'scher Flüssigkeit fixirten linken Oberarmes ergab vollständige Degeneration der Nerven mit scholligem Zerfall der Myelinscheiden. Die Oberarmmuskulatur war stark atrophirt und stellenweise völlig zu Grunde gegangen, so dass man nur noch leere Sarkolemmschläuche und ganz vereinzelte sehr feine Muskelfasern zu Gesicht bekam.

Diese Atrophie betraf aber immer nur einzelne Muskelgruppen, so dass man auf einigen Schnitten alle Muskulatur degenerirt, auf anderen aber wieder völlig erhaltene Muskelbündel vorfand.

Experiment VIII.

Junges, 15 cm langes, albinotisches Thier. Resektion der Nerven am 12. Juni. Amputation der beiden vorderen Extremitäten zwischen mittlerem und unterem Drittel des Oberarmes. Regeneration bei 25° C.

Fig. VII.

Regenerationsbefund am 8. August.
a linke entnervte Extremität, *b* rechte Vergleichsextremität.

20. Juni: Die Amputationsstümpfe tragen blendend weißes Regenerationsgewebe, das leicht buckelig vorgewölbt den geraden Schnittflächen aufsitzt. Zwischen rechts und links besteht kein Unterschied.

1. Juli: Auf der linken Seite ist das Regenerat nur wenig seit dem 20. Juni gewachsen. Rechts hat sich ein kleiner, 2 bis 3 mm langer, spitzer Regenerationskegel gebildet.

5. Juli: Das linksseitige Regenerat hat sich nicht verändert. Rechts ist der Regenerationskegel länger geworden und hat durch Abplattung im dorsovolaren Durchmesser und Verbreiterung im radio-ulnaren die Gestalt eines Keils angenommen. Durch einen allmählich sich vertiefenden Einschnitt an der Spitze dieses Keils sind am 10. Juli zwei kleine Zapfen am Ende des Regenerats entstanden, die schnell in die Länge wachsen.

Am 15. Juli sind an der ulnaren Seite zwei spitze Höcker aufgetreten, die am 20. Juli bedeutend in die Länge gewachsen sind, so dass man nun vier durch tiefe Einschnitte von einander getrennte Finger deutlich unterscheiden kann. Während dieser Zeit hat sich am linken Amputationsstumpf nichts geändert. Am 15. Juli wurde das Narbengewebe der Achselhöhle exstirpirt. Nerven wurden dabei nicht gefunden.

Fig. VIII.

Regenerationsbefund am 26. August.
a linke entnervte Extremität, *b* rechte Vergleichsextremität.

1. August: Die vier Finger der rechten Seite sind stark in die Länge gewachsen und zeigen bereits Bewegung.

8. August: An der linken Extremität hat sich das vorher stumpfe Regenerat leicht zugespitzt. Das rechtsseitige Regenerat zeigt eine deutliche Gliederung in Hand und Unterarm (siehe Figur).

20. August: Links ist das Regenerat etwas in die Länge gewachsen und hat sich mehr zugespitzt. Rechts hat sich ein bewegliches Ellbogengelenk gebildet, das das Regenerat in Ober- und Unterarm gliedert. Das neugebildete Gewebe ist noch weniger umfangreich wie das alte und daher scharf gegen den zurückgebliebenen Theil des Oberarmes abgesetzt. Da wieder Bewegung im Schultergelenk auftritt, wird abermals das derbe Narbengewebe in der Achselhöhle exstirpirt.

26. August: Die linke Extremität ist stark atrophisch und hat ein glasig durchsichtiges Aussehen; das Regenerat derselben ist zu einem schlanken, im dorso-ulnaren Durchmesser etwas abgeflachten Zapfen ausgewachsen, dessen Spitze stumpfwinkelig nach vorn abgebogen ist. Rechts hat das Regenerat wieder stark an Umfang und an Länge zugenommen. Die einzelnen Theile der Extremität sind deutlich von einander zu trennen. Die Extremität ist in allen Theilen ausgiebig beweglich. Die Grenze zwischen Regenerat und Muttergewebe ist wie auch links durch einen deutlichen Absatz gekennzeichnet (siehe Figur). Beide vordere Extremitäten werden amputirt und in HERMANN'scher Flüssigkeit fixirt. — Versuchsdauer 75 Tage.

Mikroskopische Untersuchung.

Die rechte Extremität zeigt histologisch die Verhältnisse einer normalen Gliedmaße, ich sehe von ihrer Beschreibung ab. An der linken Extremität sieht man im Inneren des Regenerationskegels ausgedehnte Regeneration des knorpeligen Skelets. Der Humerus ist an der Amputationsstelle abgerundet; das an ihn sich peripherwärts anschließende, außerordentlich zellreiche neugebildete Knorpelgewebe lässt zwei parallel neben einander her laufende, noch wenig scharf sich abgrenzende Spangen erkennen, die der Anlage von Radius und Ulna entsprechen dürften. An ihrem peripheren Ende sind beide Knorpelspangen noch mit einander verbunden, weichen aber gegen die Spitze des Regenerationskegels wieder aus einander. Diese beiden am meisten peripher gelegenen, scharf gegen die Umgebung abgegrenzten Knorpelspangen stellen die erste Anlage des ersten und zweiten Fingers dar. Durch einen seichten Einschnitt an der Spitze des Regenerats beginnen beide Finger sich von einander zu trennen. Die übrigen Finger sind noch nicht angelegt. Entsprechend dem Knorpelsystem ist auch die Muskulatur in großem Umfange regenerirt. Alle Muskelfasern gehen an der Amputationsstelle unvermittelt in neugebildete über. Überall sieht man in der Umgebung des Knorpelskelets Bündel neugebildeter, deutlich quergestreifter Muskelfasern oder in Reihen angeordnete Sarkoblasten mit quergestreiften Fibrillen. Der Befund entspricht in Allem dem bei der gewöhnlichen Regeneration.

C. Zusammenfassung und Besprechung der Ergebnisse.

Überblicken wir nun die mitgetheilten Befunde, so sehen wir, dass bei allen Versuchen sowohl an den Extremitäten, deren Nerven durchschnitten waren, als auch an den Vergleichsextremitäten die Regeneration zu derselben Zeit begann und in den folgenden Tagen in durchaus gleichmäßiger Weise und mit derselben Geschwindigkeit fortschritt. Vom achten bis zehnten Tage an trat dann an den linken, dem Nerveneinfluss entzogenen Extremitäten eine allmählich zunehmende Verzögerung in der Regeneration ein, die etwa am zwölften bis vierzehnten Tage in einen völligen Stillstand derselben überging. Zu dieser Zeit war das Regenerat der rechten Vergleichsextremitäten etwa doppelt so

groß wie das der linken Versuchsextremitäten. In den nächsten Wochen unterblieb auf der linken Seite die Regeneration vollständig, während sie auf der rechten in gleichmäßigem Tempo weiter ging, so dass nach fünf bis sechs Wochen die Differenzen in der Regeneration der beiden Extremitäten ganz erhebliche waren. Diese Differenz nahm in den nächsten Wochen noch beständig zu, bis etwa um die zehnte bis zwölfte Woche, wo die Regeneration an den rechten Gliedmaßen bei nicht zu hoher Amputation derselben fast beendet war, auch an den linken Versuchsextremitäten die bis dahin unterbrochene Regeneration wieder einzusetzen begann. Sie schritt dann in den nächsten Wochen zuerst in außerordentlich langsamem, darauf in allmählich zunehmendem Tempo fort, so dass bei Abbruch der Versuche (der längste hatte eine Dauer von 85 Tagen) die Differenzen in der Regeneration der beiden vorderen Extremitäten wieder etwas geringer wurden.

Die eigenthümliche Erscheinung, dass nach wochenlangem Stillstand die Regeneration der linksseitigen Versuchsextremitäten wieder von Neuem begann, um dann in zunehmender Geschwindigkeit das Versäumte wieder nachzuholen, ist ohne Zweifel auf die wieder hergestellte Innervation zurückzuführen, die sich in der wieder eintretenden Beweglichkeit und Sensibilität zunächst des Schultergürtels äußerte.

Wahrscheinlich wird diese Innervation durch Collateralen besorgt, da eine Regeneration am resecirten Nervenplexus nicht beobachtet wurde.

Als ganz rein und einwandsfrei sind also die Versuche nur während der vollständigen Bewegungslosigkeit und Anästhesie in den ersten fünf Wochen nach der Operation zu betrachten. Indessen lassen sich auch diejenigen Versuche für die Beantwortung der gestellten Frage verwerthen, bei welchen die Nervenresektion rechtzeitig wiederholt wurde.

Fassen wir nun auch die mikroskopischen Befunde noch einmal kurz zusammen.

Innerhalb der ersten acht bis zehn Tage — bei ganz jungen Thieren, bei denen die Regeneration schneller abläuft, etwa bis zum sechsten Tag — war entsprechend dem makroskopischen Befund auch histologisch an dem Regenerat der beiden vorderen Extremitäten ein Unterschied nicht wahrnehmbar. An den Extremitäten, deren Nerven durchschnitten waren, sowie an den normal innervirten Extremitäten waren alle Gewebe regenerirt und

zeigten, mit Ausnahme der Muskulatur, deren Regeneration unter der mangelnden Innervation schon etwa am sechsten Tage bei alten Thieren zurückblieb, auch das gleiche Regenerationsstadium. Es war der Befund nach Ablauf der ersten acht bis zehn Tage folgender:

Die Epidermis war vollständig regeneriert. Sie war mehrschichtig und zusammengesetzt aus gleichmäßigen indifferenten Zellen, die durch sehr deutlich sichtbare Intercellularbrücken mit einander verbunden waren, und aus den großen Leydig'schen Zellen, an denen schon zuweilen ein feines Netz von Sekretkapillaren zu sehen war. Zwischen den Zellen der Epidermis fanden sich zu dieser Zeit noch zahlreiche Zerfallsprodukte und Wanderzellen; Mitosen waren zwar schon vorhanden, aber noch außerordentlich spärlich. Über den Modus der Epidermisregeneration habe ich besondere Untersuchungen nicht angestellt, da mir die Untersuchungen von Barfurth, Fraisse u. A. in dieser Hinsicht eine definitive Erledigung der Frage zu bieten scheinen. Doch konnte ich durch Vergleichung dreier Präparate, von denen das eine am dritten Tage, das zweite am fünften Tage und das dritte am achten Tage nach der Amputation fixirt wurde, feststellen, dass der anfängliche Epithelbelag der Wundfläche nur aus den gewöhnlichen, sog. indifferenten Epidermiszellen zusammengesetzt war, aus denen dann erst in den folgenden Tagen durch Umwandlung und Differenzirung die großen Leydig'schen Zellen hervorgingen. Die ersten Mitosefiguren sah ich in dem Epithel am achten Tage nach der Verletzung.

Nächst der Epidermis zeigte das Bindegewebe die ausgedehnteste Regeneration. Am zehnten Tage nach der Amputation hatte dasselbe durch zellige Wucherung einen schon makroskopisch deutlich sichtbaren kleinen »Regenerationskegel« gebildet, in dem man häufige mitotische Kerntheilungsfiguren wahrnehmen konnte. Die jungen Bindegewebszellen hatten sich bereits differenzirt, d. h. durch starke Verästelung ihres in feine Spitzen und Fäden auslaufenden Protoplasmas mit Eosin sehr gut darstellbare Fibrillen gebildet.

Die Cutis war am zehnten Tage in deutlicher Regeneration begriffen. An die alte breite, etwas von der Epidermis abliegende Cutis des Muttergewebes setzte sich ein dünnes faseriges Häutchen an, das der untersten Zellschicht der Epidermis dicht angelagert war und peripherwärts in eine sehr feine Spitze auslief. Ein völliger Abschluss des regenerirten Gewebes durch die Cutis war also noch nicht eingetreten. Auch die Gefäße zeigten deutliche Regeneration. Von den

abgeschnittenen Kapillaren des Muttergewebes zogen sehr lange dünne, mit einem großen ovalen Kern versehene Sprossen in das Regenerationsgewebe hinein, die sich zum Theil gabelartig verästelten oder lange Seitensprossen trieben. Durch Aushöhlung dieser Sprossen waren stellenweise bereits mit Blutkörperchen gefüllte neue Kapillaren gebildet.

Am Muskelsystem waren die Regenerationserscheinungen am zehnten Tage rechts sowohl wie links zwar noch relativ gering, doch war schon jetzt, wie gesagt, eine deutliche Differenz in dem Umfang der Regeneration der beiden Extremitäten erkennbar. Am sechsten Tage, wo eine solche Differenz noch nicht bestand, war der Befund an der Muskulatur etwa folgender. Die alten Muskelfasern hatten sich vermöge ihrer Elasticität ein beträchtliches Stück hinter die Amputationslinie zurückgezogen. An ihrem peripheren Ende zeigte die kontraktile Muskelsubstanz ausgedehnte Degeneration. Die Querstreifung war oft in großer Ausdehnung geschwunden, die Muskelsubstanz stellenweise klumpig verdickt mit den Zeichen der hyalinen Degeneration und scholligen Zerfalls. Zwischen den der Rückbildung unterliegenden Muskelfasern waren die Muskelkerne stark in Wucherung begriffen, doch waren Mitosen nirgends nachweisbar. Diese Kernvermehrung im Gebiet der alten Muskulatur, die besonders an den Stellen stark hervortrat, wo die kontraktile Muskelsubstanz in größerer Ausdehnung ihre Färbbarkeit und Querstreifung verloren hatte, also im Untergang begriffen war, halte ich mit Barfurth für eine rein atrophische und rechne sie daher mit unter die degenerativen Vorgänge. Als sichere Zeichen von beginnender Regeneration sehe ich die an die präexistirenden Muskelfasern sich hier und dort ansetzenden Knospen oder Sprossen an, wenn sie auch die Amputationslinie an keiner Stelle überschreiten und Fibrillenbildung und Querstreifung noch nicht erkennen lassen. Auch halte ich die im Regenerationsgewebe liegenden, sehr langgestreckten spindelförmigen Zellen, die mit den abgeschnittenen Muskelfasern und den sich an dieselben ansetzenden überaus kernreichen Sprossen in einer Flucht gelegen sind, für neugebildete Sarkoblasten, obschon ein Zusammenhang mit den Muskelfasern und -Sprossen nicht nachzuweisen ist und Längs- oder Querstreifung ebenfalls fehlt. Auch Mitosen sind weder an den Kernen innerhalb der Sprossen noch an den spindelförmigen Sarkoblasten aufzufinden, was aber natürlich nicht beweist, dass dieselben auf dem Wege direkter Kerntheilung entstanden sind. Denn wie auch Kirby hervorhebt, treten die Kerntheilungen meistens schub-

weise auf, so dass die zu verschiedener Zeit angefertigten Präparate bald gar keine, bald wieder sehr zahlreiche Mitosefiguren aufweisen. Freilich habe ich auch in den übrigen Präparaten immer nur spärliche Kerntheilungsfiguren angetroffen, doch glaube ich, dass dieselben genügen, um die Annahme einer durch nichts bewiesenen direkten Kerntheilung zurückzuweisen. Wir haben also am sechsten Tage nach der Verletzung an beiden Extremitäten deutliche Muskelregenerationserscheinungen, freilich erst im allerersten Beginn, wahrnehmen können.

Obwohl das Muskelgewebe dasjenige war, welches sich am spätesten von allen Geweben zur Regeneration anschickte, so war es in den obigen Experimenten das erste, an dem eine Differenz zwischen beiden Extremitäten sich bemerkbar machte. Schon am zehnten Tage nach der Verletzung trat dieselbe deutlich hervor. An der linken Extremität hatte sich innerhalb der vier Tage nur wenig verändert. Die Knospen waren etwas zahlreicher wie am sechsten Tage und zeigten an einzelnen Stellen auch fibrillenartige Längsstreifung; die Kerne waren vermehrt sowohl zwischen wie vor den alten Muskelfasern und innerhalb der Sprossen, dessgleichen die spindelförmigen Zellen innerhalb des Regenerats, aber ein Zusammenhang der letzteren mit den centralwärts gelegenen Sprossen war nirgends deutlich und Fibrillenbildung und Querstreifung trotz der stärksten Vergrößerung an keiner Stelle zu sehen. Auch die Sprossen reichten nirgends bis in das regenerirte Gewebe hinein, wofür ich aber das starke Zurückgleiten der Muskulatur nach der Amputation mit verantwortlich machen möchte. An der rechten Extremität waren im Gegensatz zur trägen Regeneration der linken die Sprossen außerordentlich zahlreich, reichten zum Theil ein großes Stück über die Amputationslinie hinüber und zeigten sehr deutliche Längsstreifung. Die im Regenerat gelegenen spindelförmigen Zellen standen mit den Sprossen, deren gerade Verlängerung sie darstellten, in Zusammenhang, boten aber noch keine Fibrillenbildung dar. Die Kerne im Bereich der alten Muskelfasern waren sehr stark vermehrt, wie auch die innerhalb der Sprossen gelegenen, doch waren nur an den ersteren Mitosen vorhanden. Die Sprossen waren zum Theil außerordentlich lang und vielfach gabelartig und büschelförmig getheilt. So war an der rechten Extremität die Muskelregeneration schon innerhalb zehn Tage nicht nur umfangreicher, sondern auch differenzirter wie an der linken Extremität, deren Nerven durchschnitten waren.

Am Knorpel war bis zum zehnten Tage weder rechts noch links Regeneration vorhanden. Zwar war das Perichondrium an der Amputationsstelle etwas verbreitert in Folge einer Vermehrung der in ihm gelegenen Zellen, doch waren noch keine Zellen aus dem Verbande des Perichondriums herausgetreten, um sich in der später zu beobachtenden Weise dem distalen Ende des Knorpels vorzulagern.

Am Nervensystem zeigten sich weder de- noch regeneratorische Veränderungen.

Das war das Regenerationsergebnis innerhalb der ersten zehn Tage nach angelegter Verletzung der Extremitäten. Mit Ausnahme des Muskelgewebes zeigten also am zehnten Tage alle Gewebe den gleichen Grad und die gleiche Ausdehnung in der Regeneration. Nach dieser Zeit begann an den linksseitigen entnervten Gliedmaßen, wie wir makroskopisch beobachteten, die Verzögerung in der Regeneration aufzutreten und es ist nun interessant zu sehen, wie sich die einzelnen Gewebe hierbei histologisch verhielten.

Die Epidermis, die ja schon nach zehn Tagen alle ihre Organe regenerirt hatte, änderte ihr Aussehen in den folgenden Tagen nur in so fern, als die LEYDIG'schen Zellen an Zahl zunahmen, die Mitosen häufiger wurden und die Verunreinigungen innerhalb der Epithelzellen, bestehend aus untergegangenen Zellen, Pigmentschollen, mit Detritus beladenen Wanderzellen, immer mehr verschwanden.

Die Cutis umwuchs allmählich den ganzen Regenerationskegel, blieb aber mit der Epidermis dauernd in engem Zusammenhang und wuchs nicht mehr in die Dicke. Das Bindegewebe nahm in den folgenden Tagen nur wenig an Umfang zu. Die Zellenneubildung kam ins Stocken, die vorhandenen Zellen differenzirten sich zu faserigem Bindegewebe. Die anfänglich sehr zahlreich zwischen den Bindegewebszellen gelegenen Leukocyten verschwanden allmählich und machten anderen, rundlichen, vom Perichondrium ausgehenden Zellen Platz. Damit begann dann auch der Knorpel, der bis zum zehnten Tage keine Neubildungserscheinungen gezeigt hatte, sich zu regeneriren. Die Zellen des Perichondriums vermehrten sich durch Mitosen und wanderten an das distale Ende des Knorpels, wo sie sich abplatteten und mit ihrem Längsdurchmesser parallel zur Knorpelschnittfläche stellten. Auch aus dem Knorpel lösten sich einige Zellen los, wurden amöboid und legten sich an die vom Perichondrium gebildeten Knorpelzellen an. Die Regeneration des Knorpelsystems blieb aber eine äußerst beschränkte. Kaum war die Schnittfläche der Knorpel durch einige Lagen quer verlaufender Zellen

bedeckt, so hörte die Proliferation von Seiten der Perichondriumzellen auf und die Regeneration des Knorpels war damit abgeschlossen.

Am Muskelsystem trat der fehlende Einfluss des Centralnervensystems am meisten hervor. Hier hörte die Regeneration schon am zehnten bis zwölften Tage vollständig auf, noch bevor es zur Bildung specifischer Muskelsubstanz gekommen war. Die Sprossen wuchsen nicht weiter vor, sie behielten ihren Kernreichthum sowie ihre Längsstreifung bei, eine Vermehrung derselben aber unterblieb und auch die Mitosen nahmen in den folgenden Wochen eher ab wie zu. Querstreifung konnte weder an den Sprossen noch an den im Regenerationsgebiet gelegenen Sarkoblasten jemals beobachtet werden. Es blieb also die Regeneration der Muskulatur auf dem allerersten Stadium stehen.

Ganz ähnlich verhielt sich das Gefäßsystem. Die in den ersten zehn Tagen gebildeten Kapillaren erweiterten sich und füllten sich mit Blut. Eine Neubildung von Gefäßsprossen fand dann nicht mehr statt.

Nach der Besprechung obiger Ergebnisse der Regenerationsversuche können wir die Frage, welchen Einfluss das Nervensystem für die Regeneration besitzt, etwa folgendermaßen kurz beantworten:

Die Ausschaltung des Nervensystems hat keinerlei Einfluss auf den rechtzeitigen Eintritt und auf die ersten Stadien der Regeneration. Später aber äußert sich der Mangel der Innervation oder der fehlenden Funktion in einer sehr erheblichen Verzögerung bis zum vollständigen Stillstand der regenerativen Vorgänge. Dabei zeigen die einzelnen Gewebe eine verschieden große Abhängigkeit vom Nervensystem bei ihrer Regeneration. Die Epidermis scheint eines nervösen Impulses zur Regeneration überhaupt nicht zu bedürfen, die Cutis regenerirt, wenn auch nur unvollständig, ebenso das Binde- und Knorpelgewebe; dagegen macht sich beim Muskelsystem der Fortfall des nervösen Einflusses ganz erheblich geltend, indem hier die Regeneration zwar beginnt, aber sogleich wieder zum Stillstand kommt, so dass differenzirte Muskelsubstanz überhaupt nicht gebildet wird.

Werfen wir nun noch einen Blick auf die wenigen Beobachtungen, die sich in der Litteratur über die Bedeutung des Nervensystems für die Regeneration finden, und vergleichen wir dieselben mit den obigen Regenerationsbefunden.

Gustav Wolff[1]) prüfte den Einfluss des Nervensystems auf die

[1]) Wolff, G., Entwickelungsphysiologische Studien. Weitere Mittheilungen

Regeneration bei Tritonenlarven und kam, wie ich einer vorläufigen Mittheilung dieser Versuche entnehme, zu folgendem Resultat: »Zerstört man das Lendenmark eines Triton, indem man den Inhalt des Wirbelkanals auskratzt, so regenerirt sich zwar trotzdem die abgeschnittene hintere Extremität, obwohl sie dauernd gelähmt und anästhetisch bleibt. Bei dieser Operation ist natürlich nicht jede Verbindung mit nervösen Centren zerstört. Hebt man diese völlig auf, so erfolgt keine Regeneration und eine vorher bereits eingeleitete Regeneration schreitet nicht weiter.«

Eine ähnliche Angabe findet sich bei Carnot (5), der die Versuche Tood's, dessen Arbeit mir nicht zugänglich war, mit folgenden Worten citirt: »La salamandre régénère ses pattes, mais Tood pretend, que si on sectionne les nerfs du moignon, l'on peut empêcher la régénération de s'effectuer.«

In einem gewissen Gegensatz zu obigen Angaben stehen die Resultate einer Reihe von Versuchen, die zu dem Zweck angestellt wurden, das Verhalten der Regeneration frakturirter Knochen bei gleichzeitiger Nervendurchschneidung zu studiren. Versuche der Art wurden von Ollier, Kusmin, ferner von Drumond, Kröning, Schröder van der Kolk, Pacinotti ausgeführt. Alle Autoren sahen trotz Nervendurchschneidung Regeneration am Knochensystem in der Gestalt eines Callus auftreten, doch gehen die Angaben über die Geschwindigkeit und Ausgiebigkeit der Regeneration sehr aus einander. Neuere Untersuchungen, wie sie von

zur Regeneration der Urodelenlinse. Archiv f. Entwickelungsmech. Bd. XII. 1901. pag. 333 Anmerk. Bei Abfassung meines Manuskriptes lag mir, wie oben erwähnt, nur diese vorläufige Mittheilung vor. Als die Arbeit bereits zum Drucke fertig war, erschienen die Untersuchungen Wolff's (31), auf die ich noch kurz Bezug nehmen möchte. Wolff suchte die Ausschaltung der Innervation durch vollständige Exstirpation eines Stücks der Wirbelsäule mit den Theilen des Rückenmarks und den Spinalganglien, die zur hinteren Extremität in Beziehung stehen, zu erreichen. In Folge dieser eingreifenden Operation gingen die Thiere schon nach drei bis fünf Wochen zu Grunde, ohne dass in dieser Zeit Regenerationserscheinungen auftraten und der Regenerationsprocess eingeleitet wurde. Wurde aber das Wirbelsäulenstück erst exstirpirt, nachdem die vorher amputirten Extremitäten sich bis zur Differenzirung der Zehen regenerirt hatten, so trat ein sofortiger Stillstand in der Regeneration ein. Das vorher weißliche Regenerat färbte sich dunkel. Blieben die Thiere genügend lange am Leben, so begann nach einigen Wochen die Regeneration wieder fortzuschreiten, führte aber in einer Anzahl von Fällen zu Missbildungen, die sich in einer Reduktion der Zehenzahl kund gab. Wolff kommt zu dem Schluss, »dass die Nerventhätigkeit einen Einfluss auf die regenerative Entwickelung der hinteren Extremität von Triton ausübt«.

Muscatello und Damascelli sowie von Kapsammer (11) an Kaninchen angestellt wurden, führten aber alle zu dem Ergebnis, »dass im Knochensystem die reparirenden Neubildungsprocesse in normaler Weise von statten gehen können und das neugebildete Gewebe bis zur Herstellung einer definitiven Frakturenkonsolidation seinen gewöhnlichen Entwickelungsgang nehmen kann, ohne dass dabei der Einfluss des Nervensystems mitwirkt« (1).

Entsprechende Regenerationsversuche wurden von Kirby (13) am Muskelsystem angestellt. Er durchschnitt bei Kaninchen den N. ischiadicus und verletzte fünf bis zehn Tage nach dieser Operation den von ihm innervirten M. gastrocnemius durch Umschlingung mit einer seidenen Ligatur. Es hatten diese Versuche das Resultat, »dass Nervendurchschneidung die Muskelregeneration in keiner Weise behindert und, so weit erkennbar, überhaupt gar nicht beeinflusst. Sowohl die Wucherungsvorgänge der Muskelzellen und die Bildung neuer Fasern gehen auf dieselbe Weise wie bei erhaltenen Nerven vor sich, so dass nach einer gewissen Zeit eine komplete Muskelnarbe sich bildet«.

Abweichend von diesem Ergebnis fand Neumann (16) bei einem Kaninchenmuskel, dessen Nervus peroneus er durchschnitten hatte, sieben Wochen nach der Verletzung, dass »die Narbe eine ziemlich breite sehnige Inskription darstellte, die auf eine bedeutende Hemmung des Regenerationsprocesses hinzudeuten schien. Die Endigungen der Muskelfasern in der Narbe boten jedoch nichts von der Regeneration bei erhaltenem Nerveneinfluss Abweichendes dar«.

Die Bedeutung des Nervensystems bei der Regeneration der Epidermoidalgebilde prüfte Samuel (22), indem er bei Tauben die großen Flügelfedern ausriss und zugleich sämmtliche Äste des Plexus axillaris resecirte. Das Resultat dieser Untersuchungen war folgendes: »Unter dem Einfluss der Plexuslähmung wird die erste Federregeneration nur um Weniges schwächer als normal.« Die Federn brachen am denervirten sowohl wie am normal innervirten Flügel zur selben Zeit hervor, Gewebs- und Gefäßwachsthum entwickelten sich wie sonst, nur blieb die Feder etwas kürzer und die Ausgestaltung der Fahne erfuhr eine kleine Hypoplasie: »Bei jeder späteren Regeneration aber wird je länger, desto mehr das Wachsthum unregelmäßig im Hervorbrechen, im Weiterwachsen, in der definitiven Ausbildung der Feder. Zu voller Federlosigkeit der großen Schwungfedern kommt es aber nicht. Es bringt der blei-

bende Innervationsdefekt einen progressiven Wachsthumsdefekt zuwege. Es tritt eine allmähliche Verminderung, aber kein Erlöschen der histogenetischen Energie ein.«

Auch von wirbellosen Thieren liegen einige Beobachtungen über die Bedeutung der Innervation bei regenerativen Vorgängen vor.

So sah Herbst (10), als er bei Krebsen (Vertretern aus der Decapodengattung Palaemon und Eupagurus) die Augen mitsammt dem Augenstiel und dem Ganglion entfernte, nicht etwa die Regeneration gänzlich unterbleiben, sondern es entstand an Stelle des exstirpirten Auges eine Antennula. Wenn aber die Augen allein entfernt wurden, die Augenganglien mit dem Stiel also erhalten blieben, so wurde ein Auge regenerirt. Herbst fasst die »Entstehung neuer Augen an Stelle amputirter als eine formative Reizwirkung auf, welche von den Centralorganen der Photoreception auf die Elemente der Wundfläche ausgeübt wird«.

King (12) beobachtete, wie bei Asterias nur die Unterarmseite, in der der Armnerv verläuft, die Oberseite wieder bildet und dass die Regeneration der Unterseite aus der Oberseite unterbleibt.

Auch Przibram (19) sucht die eigenartige Erscheinung, dass bei Crinoideen nur der Kelch die Scheibe, nicht aber umgekehrt die Scheibe den Kelch regenerirt, obwohl dieselbe regenerative Potenzen besitzt, so dass sie die Afterpapille zu restituiren vermag, dadurch zu erklären, dass das Nervensystem sich im Kelch befindet.

Wie man sieht, stehen die obigen Angaben über die Bedeutung des Nervensystems bei der Regeneration sowohl unter sich wie auch mit dem Ergebnis meiner Versuche nicht in völligem Einklang und in so fern sagt Driesch mit Recht, dass das Problem der Abhängigkeit der Regeneration vom Nervensystem zur Zeit im Ganzen noch nicht spruchreif ist (5a). Jedoch geht aus der großen Mehrzahl der Versuche mit genügender Bestimmtheit hervor, dass das Nervensystem eine hervorragende Rolle bei der Regeneration spielt. Freilich ist die Bedeutung des Nervensystems keine derartige, dass die Regeneration bei Ausschaltung desselben überhaupt unterbliebe, sondern die Gewebsneubildung vollzieht sich, wie die Versuche von Kirby, Samuel, Herbst, sowie die Beobachtungen der Chirurgen am frakturirten Knochen sowie meine Versuche lehren, auch ohne nervöse Impulse. Dagegen bestehen hinsichtlich der Frage, wie weit und bis zu welchem Umfange das Nervensystem bei der Regeneration entbehrlich ist und bis zu welchem Umfang die Gewebsrestitution selbständig sich vollziehen kann, noch weitgehende

Meinungsdifferenzen. Während die Chirurgen die Knochenregeneration nach Nervendurchschneidung ganz wie in der Norm verlaufen sahen und nach KIRBY die Muskelneubildung auch ohne nervöse Impulse sich ungestört vollzieht, sahen NEUMANN, SAMUEL und ich nach Nervendurchschneidung eine bedeutende Verzögerung in den regeneratorischen Vorgängen.

Die hier vorhandenen Widersprüche finden aber vielleicht darin eine Erklärung, dass es sich bei den Knochenheilungsprocessen sowie bei den KIRBY'schen Versuchen nicht um eine eigentliche Wiederherstellung verloren gegangener Körpertheile, sondern nur um eine Regeneration des Gewebes in sich handelte, während bei meinen Versuchen und den Experimenten SAMUEL's vollständig verloren gegangene Theile wieder zu ersetzen waren, was eine bedeutende Erschwerung der Regeneration im Vergleich zu dem weit einfacheren Verheilungsprocess bedeutet. Dazu kommt, dass die von KIRBY am Muskel vorgenommene Verletzung nur eine sehr geringfügige (Quetschung) war, so dass es dadurch erklärlich wird, warum NEUMANN, der den entnervten Muskel incidirte, abweichend von KIRBY in der Muskelnarbe eine bedeutende Hemmung des Regenerationsprocesses erblickte. Gerade am Muskelsystem machte sich nach meinen Beobachtungen der fehlende Einfluss des Nervensystems bei der Regeneration weit mehr wie an allen übrigen Geweben bemerkbar.

Was die Versuche WOLFF's anbelangt, so ist deren Ergebnis mit den von mir gemachten Befunden nicht recht vergleichbar. Da der nervöse Einfluss erst ausgeschaltet wurde, als die Regeneration der amputirten Extremitäten bereits im Gange war, so sind die Experimente WOLFF's nicht geeignet, die Frage zu entscheiden, ob der Regenerationsprocess auch ohne nervöse Impulse eingeleitet wird; auf die Beantwortung dieser Frage legte ich in meinen Versuchen aber das Hauptgewicht. Ich sah bei allen meinen Experimenten schon wenige Tage nach der gleichzeitig mit der Amputation vorgenommenen Nervenresektion Regeneration auftreten. Übereinstimmend mit WOLFF deute auch ich den Wiederbeginn der Regeneration nach wochenlangem Stillstand als eine Äußerung wieder hergestellter Nervenverbindung und schließe mit WOLFF aus meinen Versuchen, dass das Nervensystem eine hervorragende Rolle bei der Regeneration spielt.

Über die TOOD'schen Experimente ist eine Diskussion unmöglich, da mir die Arbeit nicht zugängig ist und aus den Angaben CARNOT's nicht mit Bestimmtheit hervorgeht, ob in Folge der Nerven-

durchschneidung die Regeneration vollständig unterblieb, also auch nicht einmal ein Wundverschluss zu Stande kam.

In völligem Einklang mit meinen Beobachtungen stehen die Resultate der Versuche Samuel's. Trotz der vollständigen Ausschaltung des nervösen Reizes regenerirten die ausgezogenen Flügelfedern, doch trat nach einem rechtzeitigen Beginn der Regeneration ganz wie bei meinen Versuchen eine zunehmende Verzögerung im Wachsthum ein, die zu einer hochgradigen Hypoplasie des neugebildeten Gewebes führte.

Nach alledem kann es also keinem Zweifel mehr unterliegen, dass die Regeneration der Gewebe auch ohne Nerveneinflüsse eingeleitet werden kann, vermöge der in den Zellen gelegenen Kräfte. Andererseits besitzt aber das Nervensystem eine entschiedene Bedeutung für die zweck- und formentsprechende Wiederbildung des verloren gegangenen Körpertheils, für die morphologische Ausbildung des Regenerats. Die Richtigkeit dieser Sätze vermag am besten die Regeneration am Muskelsystem zu illustriren. Trotz der Nervendurchschneidung treten regeneratorische Vorgänge an der abgeschnittenen Muskulatur in Gestalt von Sprossen, Kernwucherung und Sarkoblastenbildung auf: Eine morphologische Ausbildung dieser Bildungen aber unterblieb.

Dieses Regenerationsergebnis am Muskelsystem ist von besonderem Interesse in Anbetracht der Eingangs citirten Arbeit von Neumann (17) »über die Beziehungen der Nerven und Muskeln zu den Centralorganen beim Embryo«. Denn von allen Gewebsarten ist es allein die Muskulatur, bei welcher eine Differenzirung nicht nur vollständig unterblieb, sondern auch die Regeneration unter dem Mangel nervöser Einflüsse den allergeringsten Umfang erreichte. Es beweist uns diese Thatsache, dass die Regeneration der Muskulatur, wie es Neumann auch für die normale Entwickelung derselben betont, in einem engeren Abhängigkeitsverhältnis zum Nervensystem steht wie die der übrigen Gewebe. Darin aber weicht dieser Befund von der von Neumann vertretenen Ansicht ab, dass die Regeneration der Muskulatur, obwohl dieselbe zu einer Zeit sich vollzog, in der schon die Muskulatur vollständig entwickelt war, nach Nervendurchschneidung auf dem allerersten Stadium stehen blieb. Man hätte nach Neumann erwarten müssen, dass wie die Muskeln nach ihrer ersten Anlage sich ohne Nervensystem weiter zu entwickeln vermögen, auch die Regeneration nach Aufhebung des nervösen Einflusses einen ungestörten Fortgang nehmen würde. Da dies nicht der Fall ist, so

sind wir zu der Annahme gezwungen, dass eben die Regeneration nicht in allen Stücken der normalen Entwickelung entspricht, sondern dass bei den Vorgängen der regeneratorischen Entwickelung im postembryonalen Leben bereits Regulationsmechanismen sich ausgebildet haben, die während der normalen Entwickelung noch nicht vorhanden sind. Obwohl ein solcher regulatorischer Einfluss des Nervensystems bei der Regeneration im postembryonalen Leben sicher besteht und von großer Bedeutung für den ungestörten Fortgang der Gewebsrestitution ist, so lehren uns andererseits unsere Experimente, dass die Grundlage der regenerativen Fähigkeit, d. h. die Zellvermehrung in den Zellen selbst gelegen ist. Damit werden die Experimente zu einem neuen Beweis für das Eigenleben, die Vita propria, und die Lebenszähigkeit der Gewebe. So wie die dem regulirenden und erhaltenden Nerveneinfluss entzogenen Zellen aus sich heraus den Operationsdefekt durch Proliferation decken, so vermögen, wie uns die Transplantationsversuche der Chirurgen lehren, völlig aus dem Verbande des lebenden Organismus entfernte Zellkomplexe noch nach Tagen, ja wochenlanger Trennung vom ernährenden Organismus anzuheilen und sich durch Regeneration zu vermehren. So wird denn auch durch diese Versuche die von Virchow begründete Lehre von der Autonomie der Zellen wieder um eine weitere Stütze bereichert.

Ergebnisse:

I. Zerstört man an einer Stelle des Schwanzes der Axolotllarven das Rückenmark und amputirt peripherwärts die Schwanzspitze, so erfolgt, obwohl der Zusammenhang mit dem Rückenmark unterbrochen ist, doch Regeneration der Schwanzspitze (Barfurth).

II. Die Entfernung des gesammten Gehirns sowie der Sinnesorgane des Kopfes bei jungen Larven von Rana fusca beeinträchtigt in keiner Weise die Regeneration der amputirten Schwänze.

III. Die Ausschaltung des Nervensystems bei Siredon pisciformis hindert nicht den rechtzeitigen Eintritt und die ersten Stadien der Regeneration. Später aber äußert sich der Mangel der Innervation oder auch der fehlenden Funktion in einer zunehmenden Verzögerung und in einem allmählich erfolgenden Stillstand der Regeneration.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Barfurth meinen aufrichtigen Dank auszusprechen für die gütige Überlassung des Themas sowie für die liebenswürdige Unterstützung bei Bearbeitung desselben. Auch Herrn Professor Reinke danke ich bestens für die freundliche Unterweisung in der Anfertigung der Mikrophotographien, sowie Herrn Kollegen Dragendorff für die gefällige Assistenz bei den Operationen.

Litteraturverzeichnis.

1) Barfurth, D., Regeneration und Involution. 1899. Ergebn. d. Anat. u. Entwickelungsgesch. Bd. IX. pag. 379.

1a) —— Zur Regeneration der Gewebe. Mit 3 Tafeln. Archiv f. mikr. Anat. Bd. 37. pag. 406—491.

2) Barkow, Beiträge zur pathologischen Entwickelungsgeschichte. Breslau 1854.

3) Born, G., Über Verwachsungsversuche mit Amphibienlarven. Mit 7 Tafeln. Archiv f. Entwickelungsmech. Bd. IV. pag. 349—465 u. pag. 517—623.

4) v. Büngner, Über Degenerations- und Regenerationsvorgänge an Nerven nach Verletzungen. Beiträge z. pathol. Anat. v. Ziegler. Bd. X. 1891.

5) Carnot, P., Les Régénérations d'Organes. Paris 1899.

5a) Driesch, H., Die organischen Regulationen. Leipzig 1901. pag. 66.

6) Eichhorst, Über Nervendegeneration und Nervenregeneration. Virchow's Archiv. Bd. 59.

7) Fraisse, Die Regeneration von Geweben und Organen bei den Wirbelthieren. Kassel u. Berlin 1885.

8) Godlewski jun., E., Die Entwickelung des Skelet- und Herzmuskelgewebes der Säugethiere. Mit 3 Tafeln. Archiv f. mikr. Anatom. Bd. 60. 1902. pag. 111—156.

9 Hansemann, D., Studien über die Specificität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen. Berlin 1893.

10) Herbst, C., Formative Reize in der thierischen Ontogenese. Leipzig 1901.

11) Kapsammer, G., Das Verhalten verletzter Knochen nach Ischiadicusdurchschneidung. Archiv f. klin. Chirurgie. Bd. 56. 1898. pag. 652—666. Mit 2 Fig.

12) King, H. D., Regeneration in Asterias vulgaris. Archiv f. Entwickelungsmech. Bd. VII. 1898. Bd. IX. 1900. Mit 1 Tafel.

13) Kirby, E., Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration des quergestreiften Muskelgewebes. Beiträge z. pathol. Anat. u. allg. Pathol. v. Ziegler. Bd. XI. pag. 302—318. Mit 2 Tafeln.

14) Kühn, A., Weiterer Beitrag zur Kenntnis des Nervenverlaufs in der Rückenhaut von Rana fusca. Archiv f. mikr. Anat. Bd. 57. 1900. pag. 445—472. Mit 13 Figuren im Text.

15) Loeb, J., Hat das Centralnervensystem einen Einfluss auf die Vorgänge der Larvenmetamorphose? Archiv f. Entwickelungsmechanik. Bd. IV. 1897. pag. 502—505.

16) Neumann, E., Über den Heilungsprocess nach Muskelverletzungen. Archiv f. mikr. Anat. Bd. IV. 1868. pag. 323—333.

17) —— Einige Bemerkungen über die Beziehungen der Nerven und Muskeln zu den Centralorganen beim Embryo. Archiv f. Entwickelungsmechanik. Bd. XIII. 1902. pag. 448—472.

18) —— Über Degeneration und Regeneration zerquetschter Nerven. Archiv f. mikr. Anat. Bd. 18. pag. 302—344. Mit 1 Tafel.

19) Przibram, H., Experimentelle Studien über Regeneration. Archiv f. Entwickelungsmechanik. Bd. XI. 1901. pag. 321—345. Mit 4 Tafeln.

20) Raffaele, F., Osservazioni ed esperimenti su embrioni e larve di anuri. Monitore Zoologico Italiano. XII. Anno. 1901. N. 8. pag. 221.

21) Roux, W., Die Methoden zur Erzeugung halber Froschembryonen und zum Nachweis der Beziehung der ersten Furchungsebenen des Froscheies zur Medianebene des Embryo. Anatom. Anz. Bd. IX. pag. 279. Siehe auch: Gesammelte Abhandl. Bd. II. pag. 978 ff.

22) Samuel, S., Das Gewebswachsthum bei Störungen der Innervation. Virchow's Archiv. Bd. 113. pag. 272—314.

23) Schaper, A., Experimentelle Studien an Amphibienlarven. Erste Mittheilung. Archiv f. Entwickelungsmech. Bd. VI. pag. 151—197. Mit 6 Tafeln und 4 Fig. im Text.

24) Tschernyschew, L. P., Die Topographie der weißen und grauen Substanz im Rückenmark. Dokt.-Diss. Moskau 1893. Mit 3 Tafeln.

25) Tornier, G., Über Hyperdaktylie, Regeneration und Vererbung mit Experimenten. Archiv f. Entwickelungsmech. Bd. III. pag. 469—476 u. Bd. IV. pag. 180—210.

26) Vulpian, M. A., Note sur les phénomènes de développement qui se manifestent dans la queue des très-jeunes embryons de grenouille, après qu'on l'a séparée du corps par une section transversale. Comptes rendus de l'Académie des sciences. Tome 48. pag. 807—811. Paris 1859.

27) Weber, E. H., Über die Abhängigkeit der Entstehung der animalischen Muskeln von den animalischen Nerven. Archiv f. Anat. u. Phys. 1851. pag. 547.

28) Weigert, C., Hemicephalie und Aplasie der Nebennieren. Virchow's Archiv. Bd. 100. pag. 176—179. 1885.

29) —— Nachtrag zur Mittheilung: Über Hemicephalie und Aplasie der Nebennieren. Virchow's Archiv. Bd. 103. pag. 204. 1886.

30) Wiedersheim, R., Lehrbuch der vergleichenden Anatomie der Wirbelthiere. Jena 1886. II. Aufl.

31) Wolff, G., Die physiologische Grundlage der Lehre von den Degenerationszeichen. Virchow's Archiv. Bd. 169. 1902. pag. 308—331.

32) Zander, R., Über funktionelle und genetische Beziehungen der Nebennieren zu anderen Organen, speciell zum Großhirn. Beiträge z. path. Anat. u. z. allg. Pathologie v. Ziegler. Bd. VII. 1890. pag. 441—534.

Erklärung der Abbildungen.

Die Figuren sind vermittels eines Prismas bei horizontal gestellter Camera photographirt.

Tafel I.

Fig. 1. Querschnitt durch eine enthirnte Larve von Rana fusca zehn Tage nach der Operation in der Gegend der Vorniere. Es fehlt oberhalb der Chorda dorsalis das Nervenrohr vollständig.

Fig. 2. Querschnitt durch eine normale Vergleichslarve von Rana fusca zehn Tage nach der Amputation des Schwanzes. Der Schnitt entspricht in seiner Lage dem der Fig. 1. Oberhalb der Chorda liegt das Centralnervensystem, das in der Gegend des IV. Ventrikels getroffen ist.

Fig. 3. Sagittalschnitt durch den Schwanz einer enthirnten Larve von Rana fusca zehn Tage nach der Amputation. Die Amputationsstelle ist durch zwei Kreuze angegeben. In dem regenerirten Gewebe, peripher der obigen Amputationslinie, ist die Chorda und das Rückenmark in typischer Lage vorhanden. Das persistirende Gewebe geht ohne Absatz in das Regenerationsgewebe über.

Fig. 4. Sagittalschnitt durch die entnervte linke vordere Extremität einer 25 cm langen Axolotllarve zehn Tage nach der Amputation. Die Epidermis ist vollständig regenerirt. Die Amputationslinie entspricht den stumpfen Enden der Unterarmknorpel. In Folge einer Pronationsstellung des Radius zur Ulna im Augenblick der Fixirung sind beide Vorderarmknorpel, die Ulna in ganzer Länge, der Radius in seinem distalen Ende getroffen. Beide Knorpel zeigen etwa in ihrer Mitte eine Verknöcherungszone. Regeneration ist am Knorpelsystem nicht vorhanden. Die Membrana interossea ist mit der regenerirten Cutis verwachsen.

Fig. 5. Dieser Sagittalschnitt gehört derselben entnervten linken Extremität an, wie der auf Fig. 4 dargestellte Schnitt, liegt aber etwas mehr seitlich, so dass die beiden Knorpel nur noch in ihrem centralen Ende getroffen sind. Man sieht die dunkel gefärbte Muskulatur in einer annähernd geraden Linie, die genau der Amputationslinie entspricht, peripherwärts enden. Peripher von dieser Linie findet sich ein kleinzelliges Regenerationsgewebe, das ganz von Epidermis überzogen ist. Die als ein dunkler Streifen dicht unter der Epidermis gelegene Cutis mit dem Cutispigment endet stumpf in der Gegend der Muskelamputationslinie.

Fig. 6. Dieser Schnitt ist der Sagittalschnittserie der rechten normalen Vergleichsextremität desselben Thieres entnommen, von dessen linker entnervter Extremität auf Fig. 4 und 5 zwei Schnitte dargestellt sind und soll zum Vergleich mit den obigen Schnitten dienen. Er entspricht in seiner Lage dem Sagittalschnitt der Fig. 5. Die Muskulatur endet stumpf in einer geraden Linie, desgleichen auf beiden Seiten die Cutispigmentschicht. Vor der so konstruirten Amputationslinie ist ein kleinzelliges Regenerationsgewebe gelegen, welches an Umfang das der entnervten Extremität (Fig. 5) um ein Bedeutendes übertrifft.

Fig. 7. Sagittalschnitt durch die entnervte vordere Extremität einer ca. 15 cm langen Axolotllarve zehn Tage nach der Amputation. Der Schnitt entspricht genau dem auf Fig. 4 dargestellten. Die Epidermis ist regenerirt,

die Knorpel enden stumpf abgeschnitten, die Membrana interossea ist mit der regenerirten Cutis verwachsen.

Fig. 8. Sagittalschnitt durch die rechte normale Extremität. Der Schnitt gehört demselben Thiere an wie der auf Fig. 7 dargestellte und dient zum Vergleich mit demselben. Die amputirten Knorpel, Radius und Ulna, haben sich etwas zugespitzt. Peripherwärts der durch ihre Enden dargestellten Amputationslinie findet sich eine große Menge kleinzelligen Regenerationsgewebes, das von einer zum Theil sehr hohen Epidermis überzogen ist.

Fig. 9. Längsschnitt durch die linke entnervte Hand eines 30 cm langen Axolotl. Die Hand wurde am 26. Tage nach der Amputation der Finger im distalen Ende der Metacarpalknochen fixirt. Die Amputationsstelle wird durch die beiden Kreuze markirt. Vor dieser Linie findet sich ein zum größten Theil aus Zellen bestehendes spärliches Regenerat. Der Knorpel liegt der regenerirten Epidermis dicht an, man sieht mehrere dunkel gefärbte Riesenzellen an seinem distalen Ende.

Fig. 10. Längsschnitt durch die rechte, normal innervirte Hand. Der Schnitt gehört demselben Thier an wie der auf Fig. 9 dargestellte und dient zum Vergleich mit diesem. Die Amputationslinie ist durch die Kreuze markirt. Peripher dieser Linie findet sich ein kugelförmiges, meist zelliges Regenerat. In demselben fallen besonders die dunkler gefärbten zahlreichen Gefäße auf.

Fig. 11. Sagittalschnitt durch die linke entnervte vordere Extremität eines 10 cm langen Axolotl 32 Tage nach der Amputation. Die Amputationslinie ist durch zwei Kreuze markirt. Die Knorpelenden sind leicht abgerundet. Vor ihnen liegt ein spärliches zelliges Regenerationsgewebe. Cutis und Epidermis sind regenerirt.

Fig. 12. Sagittalschnitt durch die rechte normal innervirte Extremität, demselben Thiere angehörend wie Fig. 11 Die Amputationslinie ist durch zwei Kreuze markirt. Peripher derselben findet sich ein sehr umfangreiches Regenerat. Das Handskelet ist vollständig entwickelt. Der Schnitt dient zum Vergleich mit dem auf Fig. 11 dargestellten.

Fig. 13. Flachschnitt durch die linke entnervte Hand eines 30 cm langen Axolotl. Die Hand wurde 77 Tage nach der Amputation im Carpus fixirt. Die Amputationslinie stellen die zwei Kreuze dar. Die verletzten Carpalknochen haben sich wieder hergestellt, die Finger sind in Regeneration begriffen.

Fig. 14. Flachschnitt durch die rechte normal innervirte Hand. Der Schnitt gehört demselben Thiere an wie der auf Fig. 13 dargestellte und dient zum Vergleich mit diesem. Die ganze Hand ist regenerirt. In Folge einer Verkrümmung sind die Finger nicht in ganzer Länge durch den Schnitt getroffen.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

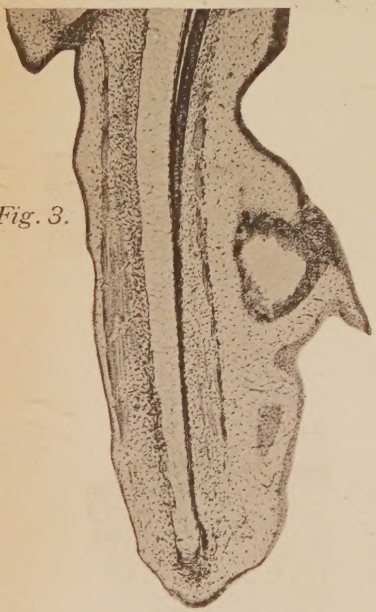


Fig. 4.

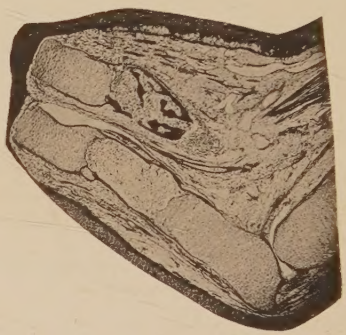


Fig. 5.

Fig. 6.

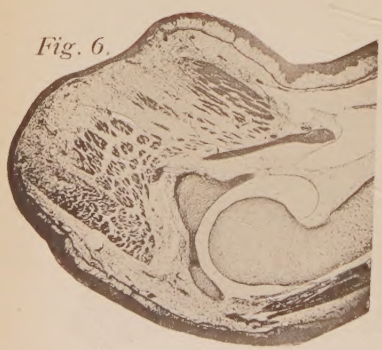


Fig. 7.

Fig. 8.

Fig. 9.

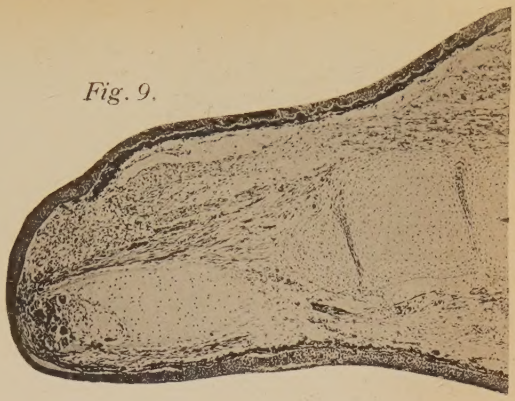


Fig. 10.

Fig. 11.

Fig. 13.

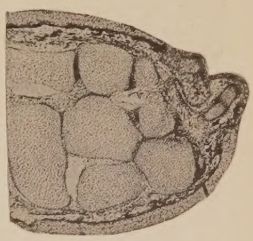


Fig. 12.

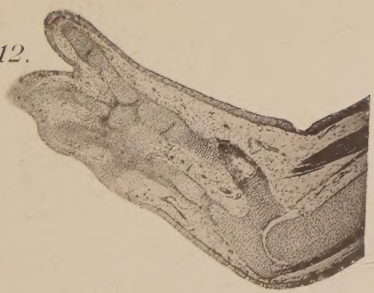
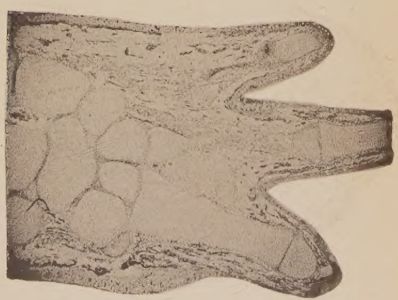


Fig. 14.



nann in Leipzig.

Lichtdruck von C. G. Röder, Leipzig.